ISSN 1970-4917

CHEST Edizione Italiana | ANNO VIII
NUMERO 3 | LUGLIO-SETTEMBRE 2006

Edizione Italiana

CHEST®

Official publication of the American College of Chest Physicians

For specialists in:

Pulmonology

Critical Care

Sleep Medicine

Thoracic Surgery

Cardiorespiratory Interactions

and related disciplines

ARTICOLI ORIGINALI

Asma

Ruolo della spirometria e dell'ossido nitrico esalato nel predire le riacutizzazioni in pazienti asmatici in terapia | **1**
Arthur F. Gelb e Coll.

BPCO

L'uso della spirometria nella pratica clinica a seguito di diagnosi di BPCO | **9**
Todd A. Lee e Coll.

Uso del consumo massimo di ossigeno ($\dot{V}o_2$peak) nella predizione della funzione fisica e della qualità di vita in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) | **16**
Michael J. Berry e Coll.

Affidabilità, validità e sensibilità del test del cammino di 2 minuti per valutare la capacità di esercizio nei pazienti con BPCO | **23**
Amy S.Y. Leung e Coll.

Apnea del sonno

Mediatori di infiammazione nell'espirato condensato di bambini con sindrome delle apnee ostruttive | **30**
Aviv D. Goldbart e Coll.

Pneumologia interventistica

Trattamento transbroncoscopico dell'enfisema polmonare: Follow-up endoscopico da 1 a 24 mesi | **36**
Hugo G. de Oliveira e Coll.

Malattia tromboembolica

Studio prospettico sull'accuratezza diagnostica del test Simplify per il dosaggio del D-dimero nell'embolia polmonare in pazienti di un dipartimento d'emergenza | **46**
Jeffrey A. Kline e Coll.

DALLA RICERCA DI BASE ALLA PRATICA CLINICA

Le citochine o i loro antagonisti nel trattamento dell'asma | **53**
Paul M. O'Byrne

TOPICS IN PRACTICE MANAGEMENT

Toracentesi eco-guidata | **60**
David Feller-Kopman

POSTGRADUATE EDUCATION CORNER

Reviews contemporanee in critical care

Diagnosi e trattamento delle polmoniti associate al ventilatore (VAP) | **66**
Ilana Porzecanski e Coll.

Pulmonary and critical care pearls

Un uomo di 52 anni con sonnolenza diurna, scialorrea e fascicolazioni facciali | **74**
Abhilasha Ahuja e Coll.

Medical writing tips of the month

Come gli autori possono superare la difficoltà dell'inglese come lingua internazionale | **78**
John R. Benfield e Coll.

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI | 81

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST

MIDIA Edizioni
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)
www.midiaonline.it

Periodico trimestrale Sped. in A.P. 45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1566 del 02/01/2002

www.chestjournal.org

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 320 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 9 microgrammi/inalazione. Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione fornisce quantità di budesonide e di formoterolo pari a quelle fornite dai corrispondenti monocomposti Turbohaler, precisamente 400 microgrammi/inalazione di budesonide (dose erogata) e 12 microgrammi/inalazione di formoterolo (dose erogata), quest'ultima indicata sulle confezioni come 9 microgrammi/inalazione (dose inalata). Per gli eccipienti vedi paragrafo 6.1. Formoterolo INN è noto anche come formoterolo BAN.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione. Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE *4.1 Indicazioni terapeutiche* **Asma** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione è indicato nel regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2 agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno".

o

- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2 agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione è indicato nel trattamento sintomatico di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva severa (FEV1 <50% del normale) e storia di ripetute esacerbazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione. ***4.2 Posologia e modo di somministrazione*** **Asma** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. La dose dei componenti di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione è individuale e deve essere adattata in relazione alla gravità della malattia. Ciò va tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un singolo paziente necessita di un rapporto di dosi diverso da quello disponibile nell'inalatore dell'associazione, si devono prescrivere dosi appropriate di beta-agonisti e/o di corticosteroidi in inalatori separati. **Dosi raccomandate** *Adulti (dai 18 anni in su):* 1 inalazione due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 2 inalazioni 2 volte al giorno. *Adolescenti (12-17 anni):* 1 inalazione due volte al giorno. I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico in modo che il dosaggio sia adattato affinché venga somministrato il più basso livello di dose terapeuticamente efficace. Quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione una volta al giorno se, nell'opinione del medico, sia necessario l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione, per il mantenimento del controllo. *Bambini (inferiori a 12 anni):* efficacia e tollerabilità non sono state completamente studiate nei bambini (vedi sezione 5.1). Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva** *Adulti:* 1 inalazione 2 volte al giorno. ***Speciali gruppi di pazienti:*** non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili per l'uso di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione nei pazienti con insufficienza epatica o renale. Essendo budesonide e formoterolo eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da cirrosi epatica grave. Istruzioni per il corretto uso del Turbohaler: Il Turbohaler è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree seguendo l'aria inspirata.

NOTA: è importante istruire il paziente a:

- leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione;
- inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che una dose ottimale giunga ai polmoni;
- non espirare mai attraverso il boccaglio;
- sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni da Candida a livello orofaringeo.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso del Turbohaler a causa della piccola quantità di farmaco che viene rilasciata. ***4.3 Controindicazioni*** Ipersensibilità (allergia) a budesonide, formoterolo o lattosio inalato. ***4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego*** Si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se eccedono nelle dosi raccomandate dell'associazione fissa, si deve richiedere un parere medico. Un ricorso crescente ai broncodilatatori di emergenza indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia antiasmatica. Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o della broncopneumopatia cronica ostruttiva rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi o di accompagnarla ad una terapia anti-infiammatoria sistemica, quale un ciclo di corticosteroidi per via orale o un trattamento antibiotico in caso di infezione. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione nel trattamento di attacchi di asma acuto. Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio broncodilatatore a rapida azione. Si deve ricordare ai pazienti di assumere Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione tutti i giorni secondo prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. La terapia non deve essere iniziata durante una riacutizzazione. Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato del respiro sibilante dopo l'assunzione. In tale situazione Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione deve essere sospeso, si deve rivalutare la terapia impostata e, se necessario, istituire una terapia alternativa. Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. Effetti sistemici possibili includono soppressione surrenale, ritardo nella crescita di bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di un pneumologo pediatra. Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto nonostante sia stata osservata una riduzione iniziale leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento. Devono essere presi in considerazione potenziali effetti sulla densità ossea, specialmente in pazienti trattati con alte dosi, per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Symbicort a dosi più elevate. Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzione surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi orali ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi orali può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Anche i pazienti che in passato hanno richiesto terapia di emergenza con dosi elevate di corticosteroidi o trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi inalatori, possono essere a rischio. In periodi di stress o in caso di interventi chirurgici di elezione deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico. Per ridurre al minimo il rischio di infezione da Candida a livello orofaringeo si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo ogni inalazione. Il trattamento concomitante con itraconazolo e ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedi sezione 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione di questi farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri severi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca severa. Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc poiché il formoterolo può indurne un prolungamento. La necessità e la dose di corticosteroidi inalatori devono essere rivalutate in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Una ipopotassiemia potenzialmente grave può risultare da dosaggi elevati di beta2-agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con beta2-agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei beta2-agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile, che necessita di un uso variabile di broncodilatatori di emergenza, nell'asma severo acuto poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di effetti collaterali da ipopotassiemia è aumentata. Si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico in tali circostanze. Come per tutti i beta2-agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici. Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione contiene lattosio (<1 mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. ***4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione*** *Interazioni farmacocinetiche* Il processo metabolico della budesonide è bloccato da sostanze metabolizzate dal CYP P450 3A4 (per esempio itraconazolo, ritonavir). La somministrazione concomitante di questi potenti inibitori del CYP P450 3A4 può incrementare i livelli plasmatici di budesonide. Il concomitante uso di queste sostanze deve essere evitato a meno che il beneficio sia superiore all'aumentato rischio di comparsa di effetti collaterali sistemici. ***Interazioni farmacodinamiche*** I beta-bloccanti possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione non deve essere somministrato contemporaneamente ai beta-bloccanti (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazina, antistaminici (terfenadina), inibitori delle monoamino ossidasi e antidepressivi triciclici possono prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tirossina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2-simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali furazolidone e procarbazina possono scatenare crisi ipertensive. Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. L'uso concomitante di altri farmaci beta-adrenergici può avere un potenziale effetto additivo. L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi di digitale. Non sono state osservate interazioni di budesonide con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma. ***4.6 Gravidanza e allattamento*** Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente a donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva nell'animale inerenti la somministrazione della associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di for-

moterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione nell'animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti indesiderati (vedi sezione 5.3). Dati su circa 2.000 gravidanze in pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi condotti nell'animale i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedi sezione 5.3). Ciò non sembra rilevante nel caso delle dosi raccomandate per l'uomo. Studi nell'animale, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glicocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di: crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glicocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori. Durante la gravidanza Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma. Non è noto se formoterolo o budesonide passino nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione a donne durante l'allattamento deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Poiché Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti collaterali farmacologicamente prevedibili della terapia con beta2-agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento. In uno studio clinico di 3 anni con budesonide nella broncopneumopatia cronica ostruttiva si sono verificate ecchimosi e polmonite con una frequenza rispettivamente del 10% e del 6% in confronto al gruppo placebo che ha riportato una frequenza del 4% e del 3% (rispettivamente p<0,001 e p<0,01). Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. La frequenza è definita come: molto comune (> 1/10), comune (> 1/100 e < 1/10), non comune (> 1/1000 e < 1/100), rara (> 1/10000 e < 1/1000) e molto rara (< 1/10000).

Alterazioni cardiovascolari	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Rare	Fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto rare	Angina pectoris
Alterazioni del sistema endocrino	Molto rare	Segni o sintomi degli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi (compresa ipofunzionalità della ghiandola surrenale)
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Non comune	Nausea
Alterazioni del sistema immunitario	Rare	Esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni da candida del tratto orofaringeo
Alterazioni del metabolismo	Rare	Ipokaliemia
e della nutrizione	Molto rare	Iperglicemia
Alterazioni dell'apparato muscolo scheletrico, del tessuto connettivale e osseo	Non comune	Crampi muscolari
Alterazioni del sistema nervoso	Comune	Mal di testa e tremore
	Non comune	Vertigine
	Molto rare	Disturbi del gusto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Agitazione, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno
	Molto rare	Depressione, disturbi del comportamento (soprattutto nei bambini)
Alterazioni dell'apparato respiratorio	Comune	Lieve irritazione della gola, tosse e raucedine
del torace e del mediastino	Rare	Broncospasmo
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Alterazioni del sistema vascolare	Molto rare	Variazione della pressione arteriosa

Come con altre terapie inalatorie, in casi molto rari si può verificare broncospasmo paradosso (vedi sezione 4.4). Effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria si possono verificare soprattutto a dosi elevate prescritte per periodi prolungati. Questi possono includere soppressione della funzione surrenale, ritardo nella crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma (vedi sezione 4.4). Il trattamento con beta-2 agonisti può comportare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e corpi chetonici. ***4.9 Sovradosaggio*** Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei beta2-agonisti adrenergici: tremore, cefalea, palpitazioni. Sono stati riportati casi isolati di tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni per la tollerabilità. Non si ritiene che un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare effetti sistemici glucocorticosteroidei come ipercorticismo e soppressione surrenale. In caso di sospensione della terapia con Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione a causa di un sovradosaggio del formoterolo (componente dell'associazione) si deve prendere in considerazione una terapia con un corticosteroide inalatorio adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Gruppo farmacoterapeutico: Adrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie Classificazione ATC: R03AK07 **Meccanismi d'azione ed effetti farmacodinamici** Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione contiene formoterolo e budesonide, che hanno un meccanismo d'azione diverso e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. I meccanismi d'azione delle due sostanze sono discussi di seguito. ***Budesonide*** Budesonide, somministrata per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotata di attività antiinfiammatoria glicocorticoide a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle riacutizzazioni dell'asma, con minori effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione responsabile di tale effetto antiinfiammatorio non è noto. ***Formoterolo*** Formoterolo è un agonista selettivo beta2-adrenergico che produce rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore si esercita rapidamente entro 1-3 minuti dall'inalazione e ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. ***Symbicort*** **Asma** Negli studi clinici negli adulti, l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, riducendo le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di Symbicort era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo. Non sono stati effettuati studi clinici con Symbicort 320/9 microgrammi/inalazione. Dosi corrispondenti somministrate con le formulazioni a più basso dosaggio di Symbicort Turbohaler sono efficaci e ben tollerate. In uno studio pediatrico di 12 settimane, 85 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con SymbicortMite (2 inalazioni da 80/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) che ha migliorato la funzionalità polmonare ed è stato ben tollerato. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva** In due studi di 12 mesi condotti su pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado severo è stato valutato l'effetto sulla funzionalità polmonare e la frequenza di esacerbazioni (definite come cicli di steroidi orali e/o di antibiotici e/o ospedalizzazioni). La mediana del FEV1 all'inclusione negli studi era il 36% del normale. Il numero medio di esacerbazioni/anno (secondo la definizione sopra citata) era significativamente ridotto con Symbicort rispetto al trattamento con formoterolo da solo o al placebo (frequenza media 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di terapia con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi era lievemente ridotto nel gruppo Symbicort (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni rispettivamente nel gruppo placebo e formoterolo). Symbicort non era superiore al trattamento con formoterolo da solo per quanto riguarda le modifiche dei parametri di funzionalità polmonare quale il FEV1. ***5.2 Proprietà farmacocinetiche*** ***Assorbimento*** Symbicort e i monoprodotti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla biodisponibilità sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione di Symbicort rispetto ai monocomposti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica. Non vi è alcuna evidenza di interazione farmacocinetica tra budesonide e formoterolo. I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoprodotti o in quanto Symbicort. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa. Budesonide inalata viene rapidamente assorbita e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo inalazione tramite Turbohaler variava dal 32 al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose inalata. Formoterolo inalato viene rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 10 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo dopo inalazione tramite Turbohaler variava dal 28 al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata. ***Distribuzione e metabolismo*** Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione al primo passaggio epatico in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6beta-idrossi-budesonide e 16alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide. ***Eliminazione*** La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8 al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di eliminazione sistemica (circa 1.4 l/min) e l'emivita terminale è in media 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata nelle urine. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1.2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore. La farmacocinetica di budesonide o di formoterolo in bambini e in pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con alterazione della funzionalità epatica. ***5.3 Dati preclinici di sicurezza*** La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo somministrati in associazione o separatamente si è dimostrata sotto forma di effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione nell'animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche) . Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione nell'animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione molto più elevata rispetto a quella osservata durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Lattosio monoidrato (contenente proteine del latte) ***6.2 Incompatibilità*** Non pertinente. ***6.3 Periodo di validità*** 2 anni. ***6.4 Speciali precauzioni per la conservazione*** Non conservare a temperatura superiore ai 30° C. Tenere il contenitore ben chiuso. ***6.5 Natura e contenuto del contenitore*** Turbohaler è un inalatore multidose per polveri, azionato dal flusso inspiratorio. L'inalatore è bianco con una ghiera rotante di colore rosso ed è costituito da diversi materiali plastici (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Ogni inalatore contiene 60 dosi. In ogni confezione secondaria vi sono 1, 2, 3, 10 o 18 inalatori. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. ***6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento*** Nessuna istruzione particoalre

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A. - Palazzo Volta, Via F. Sforza - Basiglio (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 Turbohaler da 60 dosi: A.I.C. 035194214/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2006.

EXPERIENCE CHEST 2006

EXPERIENCE

Clinical Education

Recognized around the world as the authority in clinical chest medicine, CHEST 2006 provides relevant updates on patient care strategies at over 175 education sessions.

ATTEND board review sessions for the pulmonary disease and critical care medicine board subspecialty examinations.

HEAR ACCP evidence-based guidelines presentations to incorporate best standards into your practice.

HAVE a firsthand look at original investigative research to preview new science.

RECAP published science during literature review sessions.

PARTICIPATE in patient simulation exercises for hands-on, clinical reality experiences.

Smoke Free

Breathe easy in Salt Lake City. Utah recently joined the growing number of states enacting the Clean Indoor Air Act.

OCTOBER 21 - 26, 2006
SALT LAKE CITY, UTAH

EXPERIENCE

Opportunity

Committed to professional growth, CHEST 2006 features diverse development opportunities to help you advance your career.

INTERACT with renowned international faculty.

GET involved with ACCP committees, leadership positions, NetWorks, and more.

REVIEW the latest products, technology advances, and information delivery systems featured in the exhibit hall.

FOCUS on key issues you face daily in your practice at Wednesday afternoon ACCP curriculum sessions.

MEET old friends and make new ones during special events throughout the week.

EXPERIENCE

Salt Lake City

Combining the action and ambiance of the city with the high adventure and breath-taking scenery of the mountains, Salt Lake City offers a wealth of attractions for everyone.

For more information, visit www.visitsaltlake.com.

SALT LAKE CITY

AMERICAN COLLEGE OF
CHEST
PHYSICIANS

Editorial Board

Coordinatore editoriale: Francesco de Blasio
Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli
Segretario Nazionale ACCP Capitolo Italiano

Direttore responsabile: Antonio Schiavulli

Board editoriale

Redazione scientifica

CHEST *Edizione Italiana*

Periodico trimestrale
Reg. Tribunale di Monza
n° 1566 del 2 gennaio 2002

Segreteria di Redazione
Elena Narcisi

Redazione
Manuela Polimeni, Samanta Berardinetti

Impaginazione
MidiaDesign

CTP e stampa
Artestampa sas
Galliate Lombardo (VA)

Pubblicità e Marketing
MIDIA srl

Edizione
Midia srl
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)
Tel. 039 2304440
Fax 039 2304442
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

MIDIA EDIZIONI

Questo periodico viene spedito
in abbonamento postale
Prezzo copia € 9,00
Abbonamento a 4 numeri € 36,00
da versare sul c/c postale n° 34827204
intestato a Midia srl, Via Santa Maddalena 1
20052 Monza (MI)

La via della ventilazione

Apnee ostruttive del sonno (OSAS)		Insufficienze Respiratorie Croniche (BPCO, malattie neuromuscolari, cifoscoliosi, esiti di TBC)		
Ventilazione non invasiva				Ventilazione invasiva
C-Pap	**Autocpap**	**BiLevel S / ST**		**PSV / Volumetrico**
Somnotron	Somnosmart 2	Somnovent	Serena / Integra	Ultra

Questo schema si propone di dare un suggerimento sul tipo di apparecchio da usare in base al tipo e alla gravità della patologia, senza per questo fornire una indicazione clinica precisa.

VIVISOL Srl Headquarters Via G. Borgazzi, 27 I-20052 MONZA (MI) Tel. 039-2396359 Fax 039-2396392
internet: http//www.vivisol.com

Indice

CHEST Edizione Italiana | ANNO VIII | NUMERO 3 | LUGLIO-SETTEMBRE 2006

ARTICOLI ORIGINALI

ASMA

Ruolo della spirometria e dell'ossido nitrico esalato nel predire le riacutizzazioni in pazienti asmatici in terapia **1**
Arthur F. Gelb; Colleen Flynn Taylor; Chris M. Shinar; Carlos Gutierrez; Noe Zamel

BPCO

L'uso della spirometria nella pratica clinica a seguito di diagnosi di BPCO **9**
Todd A. Lee; Brian Bartle; Kevin B. Weiss

Uso del consumo massimo di ossigeno (Vo_2peak) nella predizione della funzione fisica e della qualità di vita in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) **16**
Michael J. Berry; Norman E. Adair; W. Jack Rejeski

Affidabilità, validità e sensibilità del test del cammino di 2 minuti per valutare la capacità di esercizio nei pazienti con BPCO **23**
Amy S.Y. Leung; Kam Keung Chan; Kevin Sykes; K. S. Chan

APNEA DEL SONNO

Mediatori di infiammazione nell'espirato condensato di bambini con sindrome delle apnee ostruttive **30**
Aviv D. Goldbart; Jyoti Krishna; Richard C. Li; Laura D. Serpero; David Gozal

PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Trattamento transbroncoscopico dell'enfisema polmonare: Follow-up endoscopico da 1 a 24 mesi **36**
Hugo G. de Oliveira; Amarilio V. Macedo-Neto; Angela B. John; Sandra Jungblut; João Carlos Prolla; Sérgio S. Menna-Barreto; Elaine A. F. Fortis

MALATTIA TROMBOEMBOLICA

Studio prospettico sull'accuratezza diagnostica del test Simplify per il dosaggio del D-dimero nell'embolia polmonare in pazienti di un dipartimento d'emergenza **46**
Jeffrey A. Kline; Michael S. Runyon; William B. Webb; Alan E. Jones; Alice M. Mitchell

DALLA RICERCA DI BASE ALLA PRATICA CLINICA

Le citochine o i loro antagonisti nel trattamento dell'asma **53**
Paul M. O'Byrne

TOPICS IN PRACTICE MANAGEMENT

Toracentesi eco-guidata **60**
David Feller-Kopman

POSTGRADUATE EDUCATION CORNER

REVIEWS CONTEMPORANEE IN CRITICAL CARE

Diagnosi e trattamento delle polmoniti associate al ventilatore (VAP) **66**
Ilana Porzecanski; David L. Bowton

CHEST

Articoli originali

ASMA

Ruolo della spirometria e dell'ossido nitrico esalato nel predire le riacutizzazioni in pazienti asmatici in terapia*

Arthur F. Gelb, MD, FCCP; Colleen Flynn Taylor, MA; Chris M. Shinar, PharmD; Carlos Gutierrez, MD, MSc; Noe Zamel, MD, FCCP

Oggetto dello studio: **Valutare i ruoli complementari dell'ossido nitrico esalato (NO) e della spirometria per predire le riacutizzazioni di asma che richiedono uno o più cicli di riduzione progressiva di corticosteroidi sistemici.**

Metodi: **Abbiamo studiato prospettivamente 44 asmatici non fumatori (24 donne) età 51 ± 21 anni (media ± DS) che erano clinicamente stabili da 6 settimane e ricevevano 250 µg di fluticasone/50 µg di salmeterolo o equivalente da 3 anni. Sono stati misurati l'NO esalato totale, l'NO delle piccole vie aree e alveolare (CANO), il flusso di NO delle grosse vie aeree (J'awNO) e la spirometria.**

Risultati: **il FEV_1 basale era di 2,1 ± 0,7 L, 70 ± 20% del predetto dopo 180 µg di salbutamolo. Ventidue dei 44 asmatici hanno avuto una o più riacutizzazioni in 18 mesi, 16 di 22 asmatici hanno avuto due riacutizzazioni e 6 di 22 asmatici sono stati ospedalizzati, incluso un caso di asma quasi fatale. Nel caso di $FEV_1 \leq 76\%$ del predetto, le riacutizzazioni sono avvenute in 20 asmatici su 31 (65%). Nel caso di $FEV_1 > 76\%$ del predetto, si sono avute riacutizzazioni solo in 2 di 13 pazienti (15%). [p = 0,003, χ^2]. Usando una curva ROC per la prima riacutizzazione, l'area sottesa alla curva era pari a 0,67 con un FEV_1 cutoff pari al 76% del predetto (sensibilità, 0,91; specificità, 0,50; valore predittivo positivo, 0,65; valore predittivo negativo, 0,85; rapporto di probabilità positivo [LR(+)], 1,8; rapporto di probabilità negativo [LR(–)], 0,18). Nel caso di FENO basale ≥ 28 parti per bilione (ppb), si sono verificate riacutizzazioni in 13 asmatici su 17 (76%); nel caso di FENO basale < 28 ppb, si sono osservate riacutizzazioni solo in 9 asmatici su 27 (33%) [p = 0,005, χ^2]. Usando la curva ROC per la prima riacutizzazione, l'area sottesa alla curva era pari a 0,71 con un FENO cutoff pari a 28 ppb (sensibilità, 0,59; specificità, 0,82; valore predittivo positivo, 0,77; valore predittivo negativo, 0,87; LR(+), 3,3; LR(–), 0,5). Indipendentemente dal FEV_1 basale, FENO ≥ 28 ppb aumentava il rischio relativo (RR) di riacutizzazione di 3,4 (intervallo di confidenza al 95% [IC], da 1,3 a 9,1; Mantel-Haenszel, p = 0,007). Un aumento eccessivo del CANO aumentava il RR di 3,0 (IC al 95%, da 0,9 a 9,9; p = 0,04), un eccessivo J'awNO aumentava il RR di 2,4 (IC al 95%, da 1,0 a 5,6; p = 0,04). Indipendentemente dal FENO basale, $FEV_1 \leq 76\%$ del predetto aumentava il RR di 1,7 (IC del 95%, da 1,0 a 2,7; p = 0,02). La combinazione di FENO basale ≥ 28 ppb e $FEV_1 \leq 76\%$ del predetto ha identificato 13 asmatici stabili con l'85% di probabilità di riacutizzazioni future, mentre 9 asmatici con FENO basale < 28 ppb e $FEV_1 > 76\%$ del predetto avevano lo 0% di probabilità di riacutizzazione.**

Conclusione: **la combinazione di FENO e FEV_1 percento del predetto può stratificare il rischio di riacutizzazioni di asma.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:1-8)

Parole chiave: riacutizzazioni di asma; ossido nitrico esalato; spirometria

Abbreviazioni: ANOVA = analisi della varianza; CANO = ossido nitrico delle piccole vie aeree/alveolare; IC = intervallo di confidenza; FENO = ossido nitrico esalato totale; J'awNO = flusso di ossido nitrico delle vie aeree di grosso calibro; MDI = inalatore pre-dosato; NO = ossido nitrico; NS = non significativo; LR = rapporto di probabilità; LR(+) = rapporto di probabilità positivo; LR(–) = rapporto di probabilità negativo; ppb = parti per miliardo; ROC = caratteristiche operative del ricevitore; RR = rischio relativo; TLC = capacità polmonare totale.

Mentre la gran parte dei pazienti asmatici ottengono un controllo sintomatico della loro malattia, altri, per varie ragioni, rimangono tormentati da riacutizzazioni ricorrenti.[1] Questo può risultare in visite impreviste ambulatoriali e al pronto soccorso, compresi rari episodi di asma quasi fatale e raramente di morte.[2-6] Anche se la maggior parte delle complicazioni gravi si verifica in asmatici con malattia persistente moderata-grave, i pazienti con malattia persistente di grado lieve ($FEV_1 \geq 80\%$ del predetto) non sono immuni.[2-6] Pertanto, è cruciale sviluppare un migliore controllo dell'asma e strategie di valutazione intuitive che permettano al clinico di identificare facilmente e di predire quali pazienti asmatici sono ad alto rischio di riacutizzazioni sintomatiche.

La misurazione dell'ossido nitrico esalato totale (FENO) è un test relativamente semplice, non invasivo, sensibile, non specifico, ma altamente riproducibile per la rilevazione di segni di flogosi nell'infanzia e nell'età adulta.[7,8] È stato proposto come un test diagnostico per l'asma.[9-12] Inoltre, FENO può essere usato anche per monitorare lo stato clinico dei pazienti asmatici, l'ipereattività bronchiale e la risposta alla terapia compresi il montelukast,[13] i corticosteroidi inalatori e i corticosteroidi orali.[21,25,26] Mentre FENO può anche rappresentare un surrogato per l'eosinofilia nell'espettorato di soggetti asmatici,[12,14-16,18-20,22,25-27] sembra esserlo meno per l'eosinofilia della mucosa delle vie di grosso calibro.[25,27] Presumibilmente, la principale fonte responsabile per l'aumento di FENO nell'asma è prevalentemente la sovraespressione di ossido nitrico (NO) sintetasi inducibile nelle cellule epiteliali e infiammatorie bersaglio di citochine pro-infiammatorie presenti sia nelle vie aeree di grosso calibro che nelle piccole vie aeree e negli alveoli.[21,24,26] Questo studio valuta i ruoli complementari della spirometria, un marker di gravità della limitazione al flusso espiratorio e la misura del FENO, un marcatore dell'infiammazione delle vie aeree e del parenchima polmonare, per identificare prospetticamente in un periodo di 18 mesi i pazienti asmatici a rischio di riacutizzazione che richiedono un trattamento con corticosteroidi orali o parenterali.

---

*Dal Lakewood Regional Medical Center (Drs. Gelb e Shinar, e Signor Flynn Taylor); Lakewood, CA; e dalla School of Medicine (Drs. Gutierrez e Zamel), University of Toronto, Toronto, ON, Canada.
Manoscritto ricevuto il 18 maggio 2005; revisione accettata il 16 dicembre 2005.

Corrispondenza: Arthur F. Gelb, MD, FCCP, 3650 E. South St, Suite 308, Lakewood, CA 90712; e-mail:afgelb@msn.com
(CHEST 2006; 129:1492-1499)

MATERIALI E METODI

Selezione dei pazienti

Soggetti normali: Abbiamo misurato la funzionalità polmonare e l'NO esalato in 34 soggetti sani, fumatori asintomatici (13 maschi; età media, 40 ± 17 anni [± DS].[21]

Asmatici: Allo stesso modo abbiamo valutato 53 pazienti asmatici, non fumatori, clinicamente stabili (24 maschi; età media, 43 ± 23 anni). Gli asmatici erano seguiti in un ambulatorio pneumologico di terzo livello per il trattamento dell'asma persistente di grado moderato-grave.[30-32] La presente coorte è stata successivamente identificata e reclutata da questo gruppo e includeva 44 asmatici non fumatori (20 maschi) di età 51 ± 21 anni che erano clinicamente stabili da almeno 6 settimane prima dell'inclusione nello studio. Tutti questi pazienti stavano assumendo corticosteroidi inalatori e $ß_2$ agonisti a lunga durata d'azione da almeno 3 anni. Quarantadue pazienti assumevano 250 µg di fluticasone/50 µg di salmeterolo due volte al dì e 2 pazienti assumevano 200 µg di budesonide e 12 µg di formoterolo due volte al dì. Nessuno aveva assunto corticosteroidi sistemici o inibitori dei leucotrieni nelle 6 settimane precedenti l'inizio dello studio. Eccetto per successivi corticosteroidi orali o parenterali iniziati durante le riacutizzazioni, i pazienti asmatici hanno assunto gli stessi farmaci per la durata dello studio. Farmaci sintomatici includevano il salbutamolo solfato e/o l'ipratropio bromuro con inalatori predosati (MDI) e/o nebulizzatori da casa con soluzioni dei farmaci sopramenzionati.

Abbiamo modificato la classificazione clinica di asma per includere asmatici in trattamento, e la stratificazione è stata determinata dopo la somministrazione di 180 µg di salbutamolo con MDI.[30-32] Lieve si riferisce a $FEV_1 \geq 80\%$ del predetto, *moderato* a FEV_1 tra il 79 e 61% del predetto e grave a $FEV_1 < 61\%$ del predetto.[30-32]

Tutti gli asmatici studiati hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio. Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico istituzionale. Si tratta di uno studio di 18 mesi, prospettico, non randomizzato, in aperto, non placebo-controllato con l'intento di trattare tutti gli asmatici con l'analisi dei dati *post hoc*. Tutti i pazienti dovevano essere controllati nell'ambulatorio almeno una volta al mese.

Misurazione dello scambio di gas NO esalato

Come riportato in precedenza,[21] FENO è stato misurato ad un flusso espiratorio di 100 mL/s usando un analizzatore a chemiluminescenza (Sievers NOA 280; Ionics Instruments; Boulder, CO) con differenti resistori per il flusso aereo (Ionics; Boulder, CO). Abbiamo usato le linee guida come precedentemente raccomandato.[33-36] L'NO esalato è stato misurato a tre flussi espiratori costanti separati: 100, 150 e 200 mL/s in triplicato; e la media di tre valori ottenuti entro il 10% di ciascuno è stata usata per calcolare il massimo flusso di NO bronchiale (flusso di NO nelle vie aeree di grosso calibro [J'awNO] e l'NO delle piccole vie/alveolare (CANO) usando la tecnica di Tsoukias e Gorge.[36]

Valutazione della funzionalità polmonare

Se clinicamente stabili per almeno 6 settimane, i pazienti asmatici erano istruiti a continuare l'assunzione di tutti i loro farmaci, ad eccezione dei $ß_2$ agonisti inalatori a lunga durata d'azione per 48 ore e di salbutamolo solfato e ipratropio bromuro inalatori per 6 ore prima dell'esame. È stata misurata la funzionalità polmonare, inclusi i volumi polmonari, la capacità di diffusione con respiro singolo e le pressioni di ritorno elastico del polmone nella statica, usando un pletismografo di flusso a pressione

compensata (Modello 6200 Autobox; Sensor Medics, Viasys; Yorba Linda, CA) con tecniche simili a quelle precedentemente pubblicate.[21,37,38] È stata usata una frequenza < 1 Hz per evitare la sottostima della pressione alveolare misurata alla bocca che potrebbe portare ad un falso aumento del volume di gas toracico. In tutti gli asmatici sono stati studiati i valori basali. In aggiunta, 25 asmatici scelti a caso, stabili da almeno 3 settimane, sono stati rivalutati dopo l'inizio dello studio per valutare la riproducibilità individuale a lungo termine della spirometria e del FENO basali.

Condizione clinica

Una riacutizzazione asmatica era definita come instabilità clinica caratterizzata da tosse incontrollata, respiro sibilante, costrizione toracica e/o dispnea che richiedeva il ricorso ad un ciclo di 7-14 giorni di corticosteroidi orali o parenterali a scalare. Tutti i pazienti ad eccezione di 4 sono stati seguiti. Comunque, nella gran parte dei casi, la decisione di iniziare l'assunzione di corticosteroidi è stata fatta dai medici del pronto soccorso che non erano a conoscenza del protocollo di studio.

Analisi statistica

Abbiamo confrontato i valori dei soggetti normali e degli asmatici usando l'analisi della varianza (ANOVA) per ranghi o il test ANOVA non parametrico di Kruskal-Wallis. Alternativamente, è stato usato il test di Wilcoxon. Inoltre, sono stati usati il coefficiente di correlazione di Spearman, il Kaplan-Meier, le curve ROC (receiver operative characteristic), il χ^2 e i test dei ranghi logaritmici di Mantel-Haenszel. Il coefficiente di correlazione intraclasse, l'ANOVA e il test di Bland-Altman sono stati usati per valutare la riproducibilità della spirometria e del FENO. Un rapporto di probabilità positivo [LR(+)] è stato calcolato come sensibilità/(1 – specificità) o come percentuale vero-positivo/percentuale falso-positivo. Un rapporto di probabilità negativo [LR(–)] è (1 – sensibilità)/specificità o percentuale falso-negativo/percentuale vero-negativo e riflette un rischio ridotto di avere una riacutizzazione d'asma dopo un risultato del test negativo. Il rapporto di probabilità (LR) è stato usato anche per calcolare la probabilità post test (LR/LR + 1). La significatività statistica è stata considerata come $p < 0,05$. È stato usato un software di analisi statistica (SAS versione 8.02 per Windows; Istituto SAS; Cary, NC).

Dati pubblicati precedentemente

I valori basali per la spirometria e lo scambio del gas NO di questi 44 pazienti asmatici e dei 34 soggetti normali di controllo erano stati inclusi in una coorte più ampia riportata precedentemente.[21]

RISULTATI

Tutti i pazienti asmatici hanno completato lo studio di 18 mesi e sono stati visitati almeno una volta al mese. I risultati degli esami di funzionalità polmonare basale dopo 180 µg di salbutamolo solfato con MDI nelle coorti di soggetti normali di controllo e di asmatici sono descritte nelle Tabelle 1, 2. La capacità di diffusione era normale in tutti i gruppi. I valori della spirometria espiratoria erano ridotti allo stesso modo nei pazienti asmatici indipendentemente da valori basali normali o aumentati di FENO. È

Tabella 1—***Confronto della funzionalità polmonare basale tra soggetti normali e pazienti asmatici****

Variabili	Età, anni	Pazienti, N° (sesso maschile, N°)	FEV_1, L	FEV_1, % del predetto	FVC, L	FVC, % del predetto	FEV_1/FVC, %	DLCOSB, mL/min/mm Hg	DLCOSB, % del predetto	DL/VA	DL/VA, % del predetto
Soggetti normali (n = 34)	40 ± 17	34 (13)	3,0 ± 0,8	91 ± 12	3,7 ± 1,0	96 ± 12	81 ± 6	26 ± 5	113 ± 10	4,7 ± 1,0	118 ± 21
Asmatici con FENO normale ≥ 22 ppb (n = 19)	54 ± 27	19 (11)	2,0 ± 0,6 (p < 0,001)†	69 ± 14 (p < 0,001)	3,1 ± 1,1 (p < 0,007)	89 ± 15 (p < 0,001)	63 ± 10 (p = 0,001)	22 ± 9	100 ± 29	4,6 ± 1,6	118 ± 23
Asmatici con FENO aumentato > 22 ppb (n = 25)	43 ± 22	25 (9)	2,2 ± 0,9 (p < 0,001)	72 ± 25 (p < 0,001)	3,2 ± 1,1 (p <] 0,007)	89 ± 23 (p < 0,07)	68 ± 11 (p < 0,001)	26 ± 9	105 ± 19	4,9 ± 1,1	123 ± 23
Kruskal Wallis (due gradi di libertà) χ^2	5,8	2,5	21,4	23,0	7,4	6,3	37,5	Non eseguito	Non eseguito	Non eseguito	Non eseguito
Valore di p	0,06	0,28	< 0,0001	< 0,0001	0,02	0,04	p < 0,0001				

*Spirometria eseguita dopo 180 µg di salbutamolo solfato con MDI. DLCOSB = capacità di diffusione del monossido di carbonio valutata mediante respiro singolo; DL/VA = capacità di diffusione corretta per il volume alveolare. I risultati di funzionalità polmonare sono presentati come media ± DS.
†Valore di p del test di Wilcoxon per il confronto con i soggetti normali.[21]

Tabella 2—*Confronto dei risultati di concentrazione esalata totale, flusso bronchiale e concentrazione alveolare di NO allo steady-state (stato stazionario) tra soggetti normali di controllo e asmatici**

Variabili	FENO a 100 mL/s, ppb	J'awNO, nL/s	CANO, ppb	R^2
Soggetti normali (n = 34)	12 ± 5	0,85 ± 0,55	3,2 ± 2,0	0,98 ± 0,03
Asmatici con FENO normale ≤ 22 ppb (n = 19)	9 ± 5 (NS)	0,85 ± 0,85 (NS)	3,5 ± 2,8 (NS)	0,94 ± 0,01 (NS)
Asmatici con FENO aumentato > 22 ppb (n = 25)	35 ± 14 (p < 0,001)†	2,8 ± 1,3 (p < 0,001)	9,4 ± 9,0 (p < 0,001)	0,93 ± 0,06 (NS)
Kruskal Wallis (due gradi di libertà) χ^2	51,6	42,2	15,0	11,9
Valore di p	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	0,0003

*I dati sono presentati come media ± DS se non altrimenti specificato. R^2 = quadrato del coefficiente di regressione lineare tra il flusso di NO bronchiale e tre differenti valori di flusso espiratorio: 100 mL/s, 150 mL/s e 200 mL/s.
†Valore di p del test di Wilcoxon per ogni sottogruppo vs normali.[21]

stata osservata una lieve iperinflazione alla capacità polmonare totale (TLC). Gli asmatici con FENO normale avevano una TLC di 6,6 ± 1,7 L (120 ± 18% del predetto), e quelli con FENO elevato avevano una TLC di 7,3 ± 2,6 L (133 ± 16% del predetto; p = non significativo [NS]).

I risultati del FENO totale basale (in parti per bilione [ppb]) a 100 mL/s, CANO e J'awNO sono descritti in Tabella 2. Il valore normale di FENO a 100 mL/s era di 12 ± 5 ppb.[21] Confrontati con i valori dei soggetti normali di controllo, solo gli asmatici con FENO significativamente anormale avevano valori elevati di J'awNO e CANO.

Incidenza delle riacutizzazioni asmatiche

I risultati sono descritti nelle Figure 1-4. Quando il FEV_1 basale in litri era ≤ 76% del teorico 20 su 31 asmatici (65%) hanno avuto una riacutizzazione che ha richiesto almeno un ciclo di trattamento corticosteroideo orale o parenterale da ridurre progressivamente nei 18 mesi; quando il FEV_1 era > 76% del teorico solo 2 su 13 asmatici (15%) hanno avuto riacutizzazione [p = 0,003, χ^2 = 8,84]. Utilizzando le curve ROC per la prima riacutizzazione asmatica con cutoff un valore di FEV_1 del 76% del teorico, l'area sotto la curva era 0,67; sensibilità 0,91; specificità 0,50; valore predittivo positivo 0,65; valore predittivo negativo 0,85; LR(+) 1,8; e LR(–) 0,18. Quando il FENO basale era ≥ 28 ppb del teorico 13 su 17 asmatici (76%) hanno avuto una riacutizzazione; quando il FENO era < 28 ppb solo 9 su 27 asmatici (33%) hanno avuto riacutizzazione [p = 0,005, χ^2 = 7,77]. Tredici su 22 asmatici (59%) avevano alterati valori basali di FENO. Utilizzando le curve ROC per la prima riacutizzazione asmatica con valore cutoff di FENO pari a 28 ppb, l'area sotto la curva era 0,71; sensibilità 0,59; specificità 0,82; valore predittivo positivo 0,77; valore predittivo negativo 0,87; LR(+) 3,3; e LR(–) 0,5. Un valore anormale di FENO > 28 ppb aumenta indipendentemente dal valore basale di FEV_1 il rischio relativo di riacutizzazione del 3,4 (intervallo di confidenza [IC] 95%, da 1,3 a 9,1; Mantel-Haenszel χ^2 = 7,34, p = 0,007). Un valore anormale di CANO aumenta il RR di 3,0 (IC del 95%, da 0,9 a 9,9; Mantel-Haenszel χ^2 = 4,40, p = 0,04). Un valore anormale di J'awNO aumenta il RR di 2,4 (IC del 95%, da 1,0 a 5,6; Mantel-Haenszel χ^2 = 4,21, p = 0,04). In caso di FEV_1 ≤ 76% indipendentemente dal valore basale del FENO, il RR aumenta del 1,7 (IC del 95%, da 1,0 a 2,7; Mantel-Haenszel χ^2 = 4,68, p = 0,02).

FIGURA 1. Distribuzione delle riacutizzazioni in 22 dei 44 asmatici stratificati in base al FEV_1 percentuale del predetto (pred) e al FENO di 100 mL/s. Il 91% delle riacutizzazioni si sono riscontrate in asmatici con FEV_1 ≤ 76% del predetto e 59% con valori FENO ≥ 28 ppb. Un valore di FENO ≥ 28 ppb aumentava il RR di riacutizzazione del 3,4, indipendentemente dal valore FEV_1 % del predetto basale (IC del 95%, da 1,3 a 9,1; Mantel-Haenszel, p = 0,007). Un valore di FEV_1 ≤ 76% del predetto aumentava il RR dell'1,7 indipendentemente dal valore basale di FENO (IC del 95%, da 1,0 a 2,7; p = 0,02).

Nel presente studio la probabilità di riacutizzazione asmatica era di 0,5 (22 su 44 asmatici in 18 mesi). Utilizzando come cutoff un valore di FEV_1 ≤ 76% del teorico il LR(+) di una futura riacutizzazione asmatica di 1,8 ha raggiunto una probabilità di 0,64. Quando il cutoff era un valore di FEV_1 > 76% del teorico il LR(–) di riacutizzazione asmatica di 0,18 si riduceva del 15%. Quando il FENO era ≥ 28 ppb il LR(+) di 3,3 aumentava la probabilità del 76% se

FIGURA 2. Curva ROC per il FEV_1 % del predetto per la prima riacutizzazione asmatica. AUC = area sotto la curva; PPV = valore predittivo positivo; NPV = valore predittivo negativo.

confrontato con valori di FENO < 28 ppb con LR(–) di 0,5 e probabilità di 0,33. Tredici pazienti asmatici con valori basali di $FEV_1 \leq 76\%$ del teorico e FENO ≥ 28 ppb avevano un LR(+) di 5,94 e probabilità di riacutizzazione asmatica in 18 mesi pari a 85%. Nove asmatici con $FEV_1 > 76\%$ e FENO < 28 ppb avevano un LR(–) di zero e zero probabilità di riacutizzazione in 18 mesi. L'andamento dell'analisi di Kaplan-Meier sulla prima riacutizzazione (Figura 4) ha mostrato una progressiva e significativa compromissione clinica quando il FEV_1 era ≤ 76% del teorico, il FENO > 28 ppb oppure, in particolare, quando entrambi i valori erano alterati.

FENO basale e riacutizzazioni multiple

I criteri per definire la riacutizzazione richiedevano un ciclo di trattamento corticosteroideo orale o parenterale da ridurre progressivamente, tuttavia, 16 su 22 asmatici (73%) hanno necessitato di 2 cicli separati e 6 su 22 (27%) sono stati ospedalizzati, incluso un paziente con asma quasi fatale. In retrospettiva, la mediana dei valori basali del FENO (dal primo al terzo quartile) era pari a 16 ppb (da 5 a 25 ppb) per i 22 asmatici senza riacutizzazione in 18 mesi, 22 ppb (da 10 a 45 ppb) per i 6 asmatici con una riacutizzazione e 28 ppb (da 23 a 37 ppb) per i 16 asmatici con 2 o più riacutizzazioni (test di Kruskall-Wallis, p = 0,06).

Riproducibilità della spirometria e del FENO

Dopo l'inizio dello studio e dopo 229 ± 173 giorni dalla valutazione basale spirometrica e del FENO queste misurazioni sono state ripetute in 25 asmatici clinicamente stabili per almeno 3 settimane scelti casualmente; i risultati non erano statisticamente significativi (p = NS). Quattordici dei 25 asmatici non avevano avuto una riacutizzazione durante i 18 mesi di durata dello studio.

Nei 25 asmatici il FEV_1 basale era 2,04 ± 0,74 L (74 ± 22% del teorico) e successivamente 2,06 ± 0,74 L (75 ± 21% del teorico) [ANOVA per misure ripetute $F_{1,24} = 0,36$, p = 0,55]. Il coefficiente della correlazine intraclasse era 0,98 (IC del 95%, da 0,95 a 0,99). L'analisi Bland-Altman ha evidenziato che il 92% delle differenze dalla media era entro 1,64 DS. Il FENO basale era 23,5 ± 15 ppb e successivamente 21,8 ± 15 ppb (ANOVA $F_{1,24} = 2,75$, p = 0,11); dopo 229 ± 173 giorni il coefficiente della correlazione intraclasse era 0,94 (IC 95%, da 0,88 a 0,97). L'analisi Bland-Altman ha evidenziato che l'88% delle differenze dalla media era entro 1,64 DS. Inoltre, nessuno dei pazienti asmatici è passato da valori normali di FENO a valori alterati o *viceversa*.

Meccanismi polmonari

La forza elastica polmonare basale al 100% della TLC era ridotta. Nel gruppo con elevati livelli di
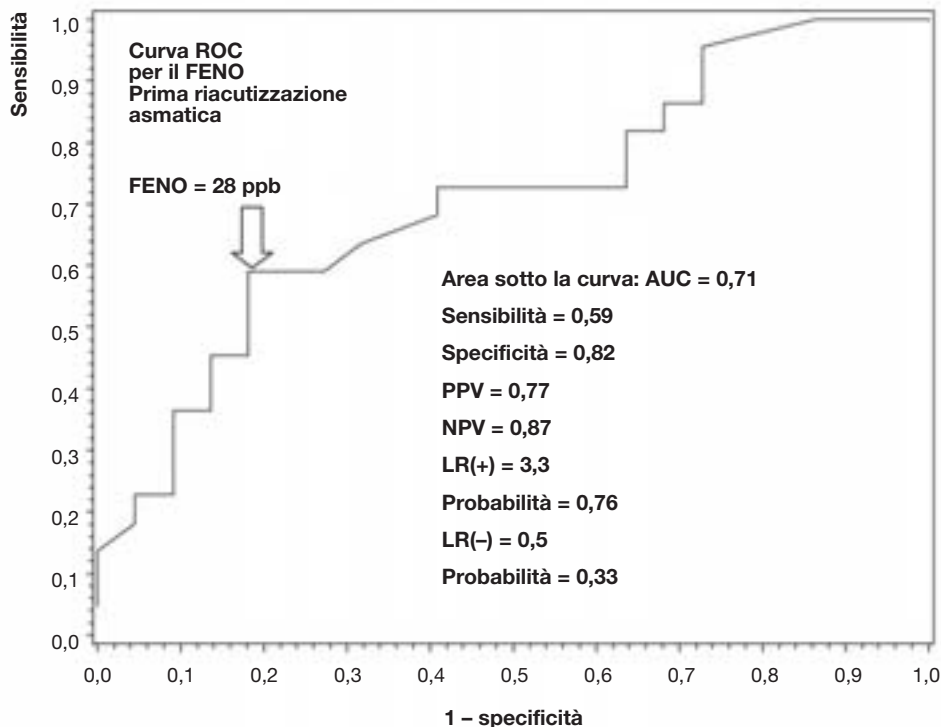
FIGURA 3. Curva ROC per il FENO per la prima riacutizzazione asmatica. Vedi Figura 2 per la spiegazione delle abbreviazioni.

FENO i valori erano 14 ± 8 cm H_2O, 63 ± 23% del teorico contro 10 ± 5 cm H_2O, 48 ± 24% del teorico nel gruppo con valori di FENO normali (p = NS).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio prospettico con analisi *post hoc* dei dati ha evidenziato che le riacutizzazioni che richiedono almeno un ciclo di corticosteroidi per via orale o parenterale sono state riscontrate in 22 dei 44 asmatici non fumatori in trattamento, clinicamente stabili da almeno 6 settimane, con limitazione del flusso da lieve a grave. Il 91% di tutte le riacutizzazioni (20 su 22 casi) sono state riscontrate in asmatici con valori basali di $FEV_1 \leq 76\%$ del teorico; il 59% di tutte le riacutizzazioni sono state riscontrate quando il FENO era ≥ 28 ppb.

Gli asmatici con valori basali di $FEV_1 \leq 76\%$ del teorico e FENO ≥ 28 ppb avevano un LR(+) di 5,94 e probabilità di avere una riacutizzazione in 18 mesi dell'85%. Gli asmatici con $FEV_1 > 76\%$ e FENO < 28 ppb avevano un LR(–) di zero e probabilità di avere una riacutizzazione in 18 mesi pari a zero.

Kharitonov e coll.[7] hanno dimostrato un'eccellente riproducibilità del FENO misurato nello stesso giorno e dopo più di 5 giorni in soggetti sani di controllo e in adulti e bambini asmatici di grado lieve. Questo studio ha esteso queste osservazioni a 229 ± 173 giorni in pazienti adulti clinicamente stabili con asma da lieve a grave.

Questi risultati hanno esteso le nostre precedenti osservazioni retrospettive in asmatici clinicamente difficili da gestire poiché richiedevano 2 o più accessi in ospedale in 2 anni oppure 3 o più cicli di corticosteroidi per via orale o parenterale da ridurre progressivamente della durata da 7 a 14 giorni in un anno.[21] Abbiamo osservato una più alta percentuale di asmatici clinicamente difficili da gestire con elevati

FIGURA 4. Curva di Kaplan-Meier per la prima riacutizzazione asmatica con sottogruppi stratificati in base al normale o alterato valore di FEV_1 % del predetto e di FENO.

livelli di FENO rispetto agli asmatici non classificati come difficili da trattare: 79% contro 41% (χ^2, p = 0,06).

Green e coll.[19] hanno monitorizzato la spirometria e il FENO ogni mese, in concomitanza con la ricerca degli eosinofili nell'espettorato, come parte di una strategia per ridurre le riacutizzazioni asmatiche. Smith e coll.[23] hanno effettuato misurazioni seriate del FENO per completare la gestione clinica e ridurre in modo significativo la dose di mantenimento degli steroidi inalatori in pazienti con asma cronica lieve che non assumevano β_2-agonisti. Jones e coll.,[14] Jatakanon e coll.[16] e Leuppi e coll.[15] hanno studiato in modo prospettico adulti asmatici durante la riduzione graduale dei corticosteroidi inalatori e la capacità del FENO di predire le riacutizzazioni è risultata da buona[14,16] a scarsa.[15] Pijnenberg e coll.[17] hanno osservato in modo prospettico che il FENO era un buon fattore predittivo per le riacutizzazioni in bambini asmatici in fase di remissione dopo interruzione della terapia con corticosteroidi inalatori. Harkins e coll.[39] hanno studiato 20 pazienti con asma persistente da moderata a grave, in trattamento ed in fase di stabilità clinica, con FEV_1 < 80% e hanno osservato che l'aumentato NO esalato basale era un fattore predittivo di riacutizzazione asmatica in 11 pazienti entro 2 settimane di follow-up.

Inoltre, i risultati di questo studio hanno dimostrato che le riacutizzazioni asmatiche si associano ad aumentato flusso di NO che proviene sia dalle vie aeree prossimali che distali e anche dagli alveoli. Tuttavia, soltanto le vie aeree prossimali possono essere bersaglio dei corticosteroidi inalatori per la riduzione della componente infiammatoria.[24] Studi precedenti[40,41] su pazienti con asma persistente hanno mostrato sia un miglioramento del FEV_1% del teorico che un miglioramento variabile dei parametri clinici dopo alte dosi di corticosteroidi inalatori in confronto con l'utilizzo di dosi moderate. Questo è compatibile con uno studio precedente di fisiopatologia[42] che ha utilizzato l'elio e ha evidenziato che la sede principale di limitazione al flusso in asmatici non fumatori risiede nelle vie aeree prossimali, mentre nei fumatori nelle piccole vie.

Nello studio di Szefler e coll.[40] l'analisi *post hoc* dei dati ha rivelato che gli asmatici con la maggior risposta del FEV_1 avevano alti livelli di FENO, eosinofili nell'espettorato > 2%, aumento del FEV_1 dopo salbutamolo > 15% e storia di asma per meno di 10 anni. In assenza di questi fattori gli asmatici non hanno avuto miglioramento con i corticosteroidi inalatori.

La nostra attuale osservazione di aumentato CANO come fonte di infiammazione endogena è compatibile con il nostro studio precedente[21] in asma refrattaria da moderata a grave e con lo studio di Berry e coll.[26] ed i risultati di Lehtimaki e coll.[24] in asmatici di grado lieve. Nel presente studio, l'incremento del CANO era un fattore predittivo per le riacutizzazioni asmatiche indipendentemente dal valore basale del FEV_1 (% del teorico). Inoltre, abbiamo precedentemente dimostrato che un trattamento di 5 giorni con 30 mg di prednisone è in grado di sopprimere gli elevati livelli di CANO.[21] Berry e coll.[26] hanno ottenuto risultati simili dopo 30 mg di prednisone per 14 giorni. Crediamo che l'elevato CANO rifletta l'infiammazione nelle vie aeree distali e/o degli alveoli e non sia dovuto alla contaminazione in senso assiale delle piccole vie aeree.[35] A sostenere questo concetto esistono studi relativi alle cellule infiammatorie nel BAL[43] e nelle biopsie transbronchiali in asmatici.[44] Inoltre, Berry e coll.[26] hanno riportato una buona concordanza tra aumentati livelli di CANO e presenza di eosinofili nel BAL.[26] Le osservazioni di Mauad e colleghi[45] hanno dimostrato una riduzione e frammentazione delle fibre elastiche subepiteliali a livello delle vie aeree prossimali nell'asma fatale. Mauad e coll.[46] hanno anche osservato una frammentazione e riduzione delle fibre elastiche che collegano i piccoli bronchioli al parenchima polmonare, ma non a livello degli alveoli distali. Queste alterazioni strutturali potrebbero contribuire sia alla perdita di elasticità polmonare descritta in questo lavoro e precedentemente[21,37,38] che all'interruzione dell'interdipendenza vie aeree-parenchima.

In conclusione, le misurazioni del FEV_1 % del teorico post-broncodilatatore e del FENO in pazienti affetti da asma, non fumatori, in trattamento e in fase di stabilità clinica potrebbero aiutare a stratificare il rischio per successive riacutizzazioni. Sono necessari ulteriori studi per validare e confermare i valori soglia del FEV_1 % del teorico e del FENO. Infine, è importante determinare il ruolo terapeutico di alte dosi di corticosteroidi e/o di altri antiinfiammatori nel ridurre i livelli di FENO, migliorare la limitazione al flusso e ridurre le riacutizzazioni asmatiche.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo Christy Kirkendall e Michelle Curry per l'arruolamento e la coordinazione dei pazienti e Aia White-Podue e Donna Robertson per la preparazione del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

1 Rabe KF, Vermeire PA, Soriano J, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthmatics Insights and Reality in Europe (SAIRE) study. Eur Respir J 2000; 16:802–807
2 Pendergraft TB, Stanford RH, Beasley R, et al. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93:29–35
3 Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, et al. Risk factors for near-fatal asthma. Chest 2004; 126:1138–1146
4 Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the Epidemiology and National History of Asthma, Outcomes, and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-manage asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92:32–39

5 Stempel DA. The myth of mild asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89:340–343
6 Kitch BT, Palatal AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV_1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow up. Chest 2004; 126:1875–1882
7 Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. Eur Respir J 2003; 21:433–438
8 Kharitonov SA, Barnes PJ. Inhaled markers of pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1693–1722
9 Dupont IJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. Chest 2003; 123:751–756
10 Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1597–1601
11 Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 473–478
12 Berkman N, Avitol A, Breuer R, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. Thorax 2005; 60:383–388
13 Sandrini A, Ferreira I, Gutierrez C, et al. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma. Chest 2003; 124:1334–1340
14 Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:738–743
15 Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:406–412
16 Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:64–72
17 Pijnenberg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. Thorax 2005; 60:215–218
18 Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. Thorax 1998; 53:1030–1034
19 Green RH, Brighting CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts in randomized controlled trial. Lancet 2002; 360:1715–1721
20 Covar RA, Szefler SJ, Martin RJ, et al. Relation between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. J Pediatr 2003; 142: 469–475
21 Gelb AF, Flynn Taylor C, Nussbaum E, et al. Alveolar and airway sties of nitric oxide inflammation in treated asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:737–741
22 van Rensen EL, Straathof KC, Vaselic-Charvat MA, et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputa eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. Thorax 1999; 54:403–408
23 Smith AD, Cowan, JD, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. N Engl J Med 2005; 352:2163–2173
24 Lehtimaki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. Eur Respir J 2001; 18:635–639
25 Lim S, Jatakanon A, Meah S, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. Thorax 2000; 55:184–188
26 Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma. Eur Respir J 2005; 25:986–991
27 Payne DNR, Adcock IA, Wilson NM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1376–1381
28 Ricciardolo FM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. Thorax 2003; 58:175–182
29 Hamid Q, Springall DR, Riveres-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. Lancet 1993; 342:1510–1513
30 National Asthmatic Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 2. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997; Publication No. 97–4051
31 British Thoracic Society (BTS) and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guidelines on the management of asthma. Thorax 2003; 58:i1–i94
32 Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002. Publication No. 02–3659
33 ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:912–930
34 Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations: the European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1997; 10:1683–1693
35 Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:260–267
36 Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. J Appl Physiol 1998; 85:653–666
37 Gelb AF, Zamel N. Unsuspected pseudophysiologic emphysema in chronic persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1778–1782
38 Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, et al. Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma. Chest 2002; 121:715–721
39 Harkins MS, Fiato K-L, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. J Asthma 2004; 41:1–6
40 Szefler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 190:410–418
41 Bateman ED, Boushey H, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved: the Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:836–844
42 Antic R, Macklem PT. The influence of clinical factors on site of airway obstruction in asthma. Am Rev Respir Dis 1976; 114:851–859
43 Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:101–108
44 Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1505–1511
45 Mauad T, Xavier AC, Saldiva PH, et al. Elastosis and fragmentation of fibers of the elastic system in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:968–975
46 Mauad T, Silva LFF, Santos MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:857–862

L'uso della spirometria nella pratica clinica a seguito di diagnosi di BPCO*

Todd A. Lee, PharmD, PhD; Brian Bartle, MPH; Kevin B. Weiss, MD, MPH

Premesse: **Scarse sono le conoscenze circa l'attuale impiego dei test di funzionalità respiratoria nella pratica clinica. Questo studio ha valutato l'uso della spirometria in pazienti affetti da BPCO che hanno ricevuto assistenza medica nell'ambito del sistema assistenziale della Veterans Health Administration.**

Metodi: **Dati amministrativi sono stati usati per identificare una coorte di pazienti di età ≥ 40 anni e con una diagnosi recente di BPCO. Per risalire all'uso della spirometria sono stati utilizzati dati amministrativi. L'uso della spirometria è stato valutato per un periodo di 12 mesi e in occasione di riacutizzazioni e di interventi chirurgici.**

Risultati: **Un totale di 197.878 pazienti erano conformi ai criteri di inclusione nel 1999. L'età media era di 67,5 (DS 10,0) ed i maschi rappresentavano il 98,2%. Un totale di 66.744 pazienti (33,7%) è stato sottoposto a spirometria. L'uso della spirometria per pazienti con BPCO di nuova diagnosi si riduceva con l'età ed era 3,3 volte superiore per quelli sottoposti a visita pneumologica.**

Conclusioni: **Questo studio suggerisce che la spirometria non è adeguatamente usata nella diagnosi o nella cura della BPCO. Questo uso incostante è stato registrato anche dopo l'accreditamento all'utilizzo della spirometria per pazienti con BPCO da parte di 2 linee guida nazionali; comunque, i dati sono antecendenti alla più recente versione delle linee guida. Non è chiaro se alla base dell'attuale modalità di impiego della spirometria vi sia presso i medici una mancanza di conoscenze su questo strumento diagnostico, una carenza di confidenza con esso, o una scarsa fiducia nella sua utilità.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:9-15)

Parole chiave: BPCO; epidemiologia; spirometria

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; IC = intervallo di confidenza; ERS = European Repiratory Society; ICD-9 = *International Classification of Diseases*, nona revisione; OD odds ratio (rapporto di rischio); VHA = Veterans Health Administration

*Dal Midwest Center for Health Services and Policy Research, Hines Veterans Affairs Hospital, Hines, IL.

I pareri espressi in questo articolo sono quelli degli autori e non necessariamente rappresentano quelli del Department of Veterans Affairs o del Governo americano.

Questo progetto è stato finanziato da un grant (03–307) del Veterans Affairs Health Services Research and Development Investigator Initiated Research.

Manoscritto ricevuto il 21 ottobre 2005; revisione accettata il 23 novembre 2005.

Corrispondenza: Todd A. Lee, PharmD, PhD, Hines VA Hospital (151-H), PO Box 5000, Hines, IL 60141; e-mail: todd.lee@med.va.gov

(CHEST 2006; 129:1509-1515)

Un documento congiunto edito da due organizzazioni internazionali di medicina respiratoria, l'American Thoracic Society (ATS) e l'European Respiratory Society (ERS),[1,2] così come le linee guida della Global Iniatiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD),[3,4] indicano che la spirometria è necessaria per porre diagnosi di BPCO. I documenti ATS/ERS[1] invocano l'esecuzione della spirometria in tutte le persone con una storia di esposizione al fumo di sigaretta e/o ad inquinanti ambientali, con una storia familiare di BPCO, tosse cronica, produzione di espettorato, e dispnea. Inoltre, il National Committe for Quality Assurance ha recentemente adottato la spirometria come misura della

performance nell'ambito dell'Health Plan Employer Data and Information Set in pazienti con nuova diagnosi di BPCO.[5]

La classificazione della gravità della malattia dipende strettamente dalla valutazione spirometrica ed è un importante parametro dal momento che nei pazienti con BPCO la gravità è risultata associata ad altri outcome. Gli altri outcome associati con la gravità di malattia valutata con la funzionalità polmonare comprendono lo stato di salute, il ricorso ad assistenza sanitaria e le riacutizzazioni: in particolare, un maggior grado di gravità si correla con un peggiore stato di salute, con un aumentato ricorso all'assistenza sanitaria e con riesacerbazioni.[6-10] Il grado di gravità è pure un fattore importante di predizione della mortalità dei pazienti con BPCO.[11] Tuttavia, il ruolo della spirometria nella pratica clinica non è adeguatamente conosciuto e mai è stato realizzato un confronto di questo esame con altri indicatori della gravità della malattia, quali sintomi o riacutizzazioni che potrebbero essere predittori di eventi successivi. Rimane aperta la questione della validità dei risultati spirometrici ottenuti nella medicina di base ed il valore della spirometria nella gestione dei pazienti con BPCO accertata.[12-17]

Al fine di comprendere l'utilità della spirometria o quali modifiche possano essere necessarie nel suo uso attuale, si deve prima capire le attuali modalità di uso di tale indagine. La Veterans Health Administration (VHA) degli Stati Uniti rappresenta una buona sede per valutare l'uso della spirometria in pazienti con BPCO. Poiché l'attuale situazione demografica nell'ambito del VHA comprende un significativo numero di soggetti anziani maschi con una storia di fumo, la BPCO è una condizione prevalente nel sistema assistenziale VHA. La VHA ogni anno fornisce assistenza sanitaria a 250.000-300.000 pazienti con diagnosi di BPCO. L'obiettivo di questa analisi è stato quello di caratterizzare l'uso della spirometria nel VHA per pazienti con nuova diagnosi di BPCO, nonché di valutare l'impiego della stessa in due diversi scenari clinici: riacutizzazioni di BPCO e procedure chirurgiche.

Materiali e Metodi

Il progetto è stato approvato dal comitato istituzionale di revisione dell'Hines Veterans Affaire Hospital. Mediante uno studio retrospettivo di coorte, i dati amministrativi del VHA sono stati usati per identificare i pazienti con una diagnosi di BPCO. Pazienti con almeno 2 visite con diagnosi di BPCO (*International Classification of Diseases*, nona revisione [ICD-9] codici 491.x, 492.x e 496) tra il 1 ottobre 1998 e il 30 settembre 1999, erano candidati per essere inclusi nelle analisi. Per essere inclusi i pazienti dovevano avere più di 40 anni di età alla loro visita iniziale in cui è stata posta la diagnosi di BPCO e dovevano essere stati sottoposti almeno ad una visita medica tra il 1 ottobre 1997 ed il 30 settembre 1998. Per creare una coorte di pazienti con BPCO di nuova diagnosi (o possibilmente con malattia di grado lieve), le persone con qualsiasi visita correlata con la BPCO tra il 1 ottobre 1997 ed il 30 settembre 1998 furono escluse dall'analisi. Quindi, i pazienti che erano stati sottoposti a visita per BPCO tra il 1 ottobre 1997 e il 30 settembre 1998 ed avevano ricevuto un trattamento medico da parte del VHA nei 12 mesi antecedenti ma senza precedenti viste per la BPCO furono candidati per inclusione. Per questa analisi, i pazienti morti prima della fine del periodo di studio (30 settembre 1999) furono esclusi dal progetto. È importante notare che l'intervallo di tempo scelto per lo studio precede la più recente versione delle linee-guida del trattamento della BPCO; comunque, sia l'ATS sia l'ERS avevano linee-guida disponibili prima dell'inizio di questo progetto.[1,2]

Sono stati identificati gli esami spirometrici eseguiti durante il periodo di 12 mesi compreso tra il 1 ottobre 1998 e tra il 30 settembre 1999. La spirometria è stata identificata attraverso i codici del Current Procedural Terminology (94010, 94014, 94015, 94016, 94060, 94070 e 94620), i codici di procedura ICD-9 (89,37 e 89,38) e i codici clinici di stop. I codici clinici di stop nel sistema VHA identificano la posizione specifica di un incontro durante una visita. C'è un codice clinico di stop che è specifico per i test di funzionalità respiratoria nel sistema VHA (clinic stop 104). Per ciascun paziente incluso nelle analisi noi abbiamo cercato le registrazioni del paziente stesso con ciascuno dei precedenti codici durante il periodo dei 12 mesi tra il 1 ottobre 1998 e tra il 30 settembre 1999. I pazienti sono stati classificati come sottoposti a spirometria se almeno uno dei codici era presente nelle loro registrazioni durante il periodo di studio.

Riacutizzazioni

Sono state identificate le riacutizzazioni della BPCO verificatesi tra il 1 ottobre 1998 e il 30 giugno 1999. Questa finestra temporale di 6 mesi è stata scelta al fine di avere almeno 3 mesi prima e 3 mesi dopo l'evento per valutare l'uso della spirometria durante questo periodo. Le riesacerbazioni acute sono state definite usando una combinazione di dati riguardanti i pazienti ospedalieri, i pazienti ambulatoriali e le prescrizioni dei farmaci. Una visita è stata identificata come parte di una riacutizzazione della BPCO se presentava un codice ICD-9 per BPCO, se c'era stata un'ospedalizzazione, una visita di pronto soccorso o una visita ambulatoriale con una prescrizione per uno steroide orale o per un antibiotico, dispensato entro 5 giorni dalla visita. I pazienti ambulatoriali con diagnosi di altre infezioni oltre a quella respiratoria (e.g. cellulite) non sono stati inclusi nel gruppo delle riacutizzazioni. È stato assunto che la durata di una riacutizzazione fosse di 30 giorni per cui una nuova riesacerbazione poteva essere identificata solo dopo 30 giorni dalla precedente.[18,19] Poiché l'identificazione delle riacutizzazioni è stata effettuata attraverso i farmaci dispensati, solo i pazienti che avevano ricevuto almeno una prescrizione sono stati inclusi nelle analisi delle riesacerbazioni.

Interventi chirurgici

Tutti gli interventi chirurgici eseguiti in pazienti ospedalieri tra il 1 ottobre 1998 e il 30 settembre 1999 nei quali è stato usato un anestetico generale sono stati considerati per lo studio. Per i pazienti che sono stati sottoposti ad interventi chirurgici in più giorni, soltanto il primo intervento è stato considerato nello studio. Gli interventi chirurgici sono stati suddivisi in due gruppi a seconda se riguardavano o meno il sistema cardiovascolare o respiratorio.

Analisi statistica

I pazienti inclusi nell'analisi sono stati stratificati in base all'uso della spirometria nell'anno della diagnosi. Il ricorso al sistema sanitario durante il periodo dello studio è stato distinto in ospedalizzazioni, visite in pronto soccorso, visite ambulatoriali ed uso di farmaci per malattie respiratorie. Per valutare la variazione dell'uso della spirometria sono state usate le caratteristiche del paziente (p. es. età, comorbilità), caratteristiche del sistema sanitario (p. es. posizione geografica della struttura) ed il tipo di medico (p. es. medico di base e pneumologo).

Le comparazioni tra i gruppi con o senza la spirometria sono state realizzate con il test del χ^2 per le variabili dicotomiche e con il test t di Student per le variabili continue. L'associazione tra le spirometrie eseguite e le caratteristiche del paziente è stata valuta in modelli non corretti. La regressione logistica è stata usata per stimare la probabilità di ricevere la spirometria per regione del paese, età, utilizzazione del sistema sanitario, comorbilità e uso di farmaci respiratori. I modelli non corretti includevano tutte le caratteristiche del paziente.

È stata determinata la percentuale delle riacutizzazioni per le quali la spirometria è stata eseguita nei 3 mesi seguenti l'evento. La percentuale cumulativa dei pazienti sottoposti alla spirometria dopo un'esacerbazione è stata calcolata a 14, 30, 60 e 90 giorni. Per gli interventi chirurgici è stata determinata la percentuale cumulativa dei pazienti sottoposti alla spirometria nei 14 e nei 30 giorni precedenti l'intervento.

Tabella 1—*Caratteristiche dei pazienti stratificati a seconda che avessero eseguito o meno una spirometria durante l'anno di analisi***

	Spirometria		Assenza di spirometria		
Caratteristiche dei pazienti	N.	%	N.	%	Valore di p
Totale	66,744		131,134		
Maschi	65,422	98,1	128,915	98.3	< 0,001
Età, anni					
40–49	4,009	6,0	7,087	5,4	< 0,001
50–59	11,704	17,5	19,175	14,6	
60–69	21,904	32,8	39,252	29,9	
70–79	24,803	37,2	53,019	40,4	
80+	4,324	6,5	12,601	9,6	
Età media (DS)	66,6	(9,8)	68,0	(10,0)	< 0,001
Regione geografica					
Nordest	10,499	15,7	20,200	15,4	< 0,001
Sud	26,785	40,1	56,271	42,9	
Midwest	16,308	24,4	33,684	25,7	
Ovest	12,757	19,1	19,928	15,2	
Altre	395	0,6	1,051	0,8	
Comorbilità					
Ipertensione	37,368	56,0	73,236	55,9	0,556
Diabete	13,187	19,8	26,580	20,3	0,007
Cardiopatia	24,090	36,1	47,398	36,1	0,821
Cancro†	18,265	27,4	30,511	23,3	< 0,001
Malattia mentale‡	3,592	5,4	8,421	6,4	< 0,001
Abuso di sostanze	1,185	1,8	2,516	1,9	0,026
Depressione	4,094	6,1	6,718	5,1	< 0,001
Artrite	15,528	23,3	31,303	23,8	0,003
Insufficienza cardiaca cronica	12,461	18,7	23,990	18,3	0,042
Alcolismo	5,235	7,8	11,003	8,4	< 0,001
Utilizzo di assistenza sanitaria					
Ospedalizzazione	16,583	24,9	32,303	24,6	0,301
Visita di pronto soccorso	9,615	14,4	17,135	13,1	< 0,001
Visita ambulatoriale	66,703	99,9	125,595	95,8	< 0,001
Visita pneumologica	23,149	34,7	16,638	12,7	< 0,001
Uso di farmaci					
Nessuno	7,772	11,6	25,203	19,2	< 0,001
ß-agonista short-acting	51,254	76,8	90,690	69,2	< 0,001
Ipratropio	47,201	70,7	77,850	59,4	< 0,001
Corticosteroide inalatorio	31,635	47,4	48,717	37,2	< 0,001
ß-agonista long-acting	7,762	11,6	9,118	7,0	< 0,001
Teofillina	14,687	22,0	26,082	20,0	< 0,001

*CHF = Insufficienza cardiaca cronica.
†Tumori maligni diversi dal melanoma.
‡Diagnosi di malattie mentali diverse dalla depressione.

Tabella 2—*Associazione tra spirometria e caratteristiche dei pazienti**

Caratteristiche	OR corretti	IC al 95%	OR non corretti	IC al 95%
Regione				
Nordest	1		1	
Sud	0,92	0,89–0,94	0,97	0,94–1,00
Midwest	0,93	0,90–0,96	0,96	0,93–0,99
Ovest	1,23	1,19–1,27	1,21	1,17–1,25
Altre	0,72	0,64–0,81	0,58	0,51–0,65
Età, anni				
40–49	1		1	
50–59	1,08	1,03–1,13	0,97	0,92–1,02
60–69	0,99	0,95–1,03	0,82	0,78–0,86
70–79	0,83	0,79–0,86	0,68	0,65–0,71
80+	0,61	0,58–0,64	0,52	0,49–0,55
Utilizzo di assistenza sanitaria				
Ospedalizzazione	1,01	0,99–1,03	0,90	0,88–0,93
Visita di pronto soccorso	1,12	1,09–1,15	1,04	1,01–1,07
Visita pneumologica	3,65	3,57–3,74	3,29	3,21–3,37
Comorbilità				
Ipertensione	1,01	0,99–1,02	1,05	1,03–1,07
Diabete	0,97	0,95–0,99	0,96	0,93–0,98
Cardiopatia	1,00	0,98–1,02	1,04	1,01–1,06
Cancro	1,24	1,22–1,27	1,20	1,17–1,23
Malattia mentale	0,83	0,80–0,86	0,86	0,83–0,90
Abuso di sostanze	0,92	0,86–0,99	0,89	0,82–0,96
Depressione	1,21	1,16–1,26	1,12	1,07–1,17
Artrite	0,97	0,95–0,99	1,04	1,02–1,07
Insufficienza cardiaca cronica	1,03	1,00–1,05	1,01	0,99–1,04
Alcolismo	0,93	0,90–0,96	0,94	0,90–0,97
Uso di farmaci				
Nessuno	1		1	
ß-agonista short-acting	1,48	1,44–1,51	1,14	1,11–1,17
Ipratropio	1,65	1,62–1,69	1,28	1,25–1,31
Corticosteroide inalatorio	1,52	1,50–1,55	1,16	1,13–1,18
ß-agonista long-acting	1,76	1,71–1,82	1,10	1,06–1,14
Teofillina	1,14	1,11–1,16	0,90	0,88–0,93

*Si veda la Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.
†Tutte le variabili elencate sono state incluse nel modello corretto.

Analisi della sensibilità

Dal momento che i veterani non ricevono assistenza medica soltanto dal VHA, è importante tenere in considerazione l'uso della spirometria al di fuori di tale sistema assistenziale. Per comprendere il potenziale impatto di tale uso, è stata condotta un'analisi di sensibilità esaminando la spirometria in un campione casuale di 6.000 pazienti con oltre 65 anni di età utilizzando i dati Medicare. Attraverso questa analisi è stata stimata la percentuale di pazienti che sarebbe stata erroneamente classificata come non sottoposta a spirometria.

Risultati

Un totale di 197.878 pazienti con nuova diagnosi di BCPO è stato incluso nelle analisi. Di questi pazienti, il 98% era costituito da uomini e 66.744 (33,7%) erano stati sottoposto ad almeno una spirometria durante il periodo di 12 mesi (Tabella 1). I pazienti del gruppo con spirometria erano leggermente più giovani (età media 66,6 anni); p < 0,001) rispetto a quelli che non avevano eseguito la spirometria (età media 68,0 anni).

Nelle analisi corrette, come previsto, una visita pneumologica era il fattore che aveva la più alta associazione con l'esecuzione della spirometria (Tabella 2). I pazienti con visita pneumologica avevano una probabilità 3,29 volte superiore (intervallo di confidenza [IC] al 95%, da 3,21 a 3,37) di avere eseguito una spirometria in confronto a quelli con nessuna visita pneumologica. Anche l'età più giovane era significativamente associata con la probabilità di avere eseguito una spirometria. In confronto ai soggetti con meno di 50 anni, la probabilità di avere eseguito una spirometria era del 18% più bassa in quei pazienti che avevano da 60 a 69 anni di età, del 32% più bassa in quei pazienti che avevano da 70 a 79 anni e del 48% più bassa in quei pazienti che avevano più di 80 anni.

Generalmente, l'uso di farmaci respiratori era

Tabella 3—*Uso della spirometria a seguito di un'esacerbazione acuta di BPCO*

Tempo di esecuzione della spirometria dopo l'esacerbazione	N. di spirometrie	Esacerbazioni, %	Esacerbazioni con spirometria postesacerbazione, %	Esacerbazioni con spirometria al 90 giorno, %
≤ 14 giorni dopo	3,136	7,0	32,6	44,9
≤ 30 giorni dopo	4,202	9,3	43,7	60,2
≤ 60 giorni dopo	5,800	12,9	60,4	83,1
≤ 90 giorni dopo	6,983	15,5	72,7	100,0
Mai	9,609	21,4	100,0	

associato con un aumento della probabilità di avere eseguito una spirometria. Un'eccezione a ciò era rappresentata dalla teofillina, dal momento che il suo impiego era associato con un declino del 10% nella probabilità di essere sottoposto a spirometria (OR 0,90; IC 95% 0,88-0,93). Anche la salute mentale e le diagnosi di abuso di sostanze erano associate con una più bassa probabilità di aver eseguito la spirometria.

Riacutizzazioni

In questa coorte sono stata identificate 44.980 riacutizzazioni di BPCO. Tra queste, è stato eseguito un test di funzionalità polmonare per 15.568 delle riacutizzazioni (34,6%) durante il periodo dei 12 mesi. Una spirometria post-riacutizzazione è stata eseguita nel 21,4% dei casi (Tabella 3). Tra le spirometrie effettuate dopo la riacutizzazione, il 32,6% è stato eseguito entro 14 giorni dall'inizio della riacutizzazione, mentre il 60,4% entro 60 giorni.

Utilizzo pre-operatorio della spirometria

I pazienti sottoposti a procedure chirurgiche inclusi nelle analisi furono 9.802; di questi, 3.793 avevano subito interventi cardiaci o respiratori. Nel 78,6% dei pazienti, è stata eseguita una spirometria tra 0 e 14 giorni prima dell'intervento, mentre nell'85,5% tra 0 e 30 giorni prima (Tabella 4). La frequenza dell'utilizzo della spirometria pre-operatoria era simile per le due categorie chirurgiche prese in esame.

Utilizzo di servizi di spirometria non-VHA (Medicare)

Una piccola percentuale di pazienti di età ≥ 65 anni è stata sottoposta a spirometria al di fuori del sistema assistenziale VHA. Del campione casuale di 6.000 pazienti, 344 (5,7%) avevano una spirometria identificata nei dati Medicare. Di questi 344 pazienti, 260 non avevano eseguito alcuna spirometria nel sistema VHA durante il periodo di analisi. Una totale di 4,3% di pazienti di età ? 65 anni sono stati erroneamente classificati come non aventi la spirometria in base ai dati VHA. La percentuale non variava con l'età.

Discussione

L'obiettivo di questo studio era esaminare l'utilizzo della spirometria nella pratica clinica di routine in pazienti con BPCO di nuova diagnosi. Complessivamente, l'impiego della spirometria nei pazienti con una nuova diagnosi di BPCO era basso, con solo il 33,7% dei pazienti che avevano eseguito una spirometria durante il periodo di studio. I pazienti che avevano maggiore probabilità di essere sottoposti a spirometria erano quelli che erano stati sottoposti a visita pneumologica e quelli più giovani. L'uso della spirometria per valutare la funzionalità polmonare dopo una riacutizzazione era basso: solo nel 15,5% delle riacutizzazioni è stato fatto ricorso alla spirometria entro 90 giorni dall'inizio della riacutizzazione. La spirometria era usata più frequentemente

Tabella 4—*Uso della spirometria prima di interventi chirurgici*

Tempo di esecuzione della spirometria prima di interventi chirurgici	Tutti gli interventi		Interventi non cardiovascolari e/o respiratori		Interventi cardiovascolari e/o respiratori	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤ 14 giorni dopo	7,704	78,6	4,683	77,9	3,021	79,7
≤ 30 giorni dopo	8,378	85,5	5,093	84,8	3,285	86,6
Mai	9,182	93,7	5,604	93,3	3,578	94,3

nelle operazioni chirurgiche che richiedevano anestesia generale, con l'85,5% dei pazienti sottoposti a spirometria nei 30 giorni precedenti l'intervento.

Esistono indicazioni da parte dei fornitori di assistenza medica per l'uso della spirometria per la diagnosi di BPCO nell'ambulatorio di medicina generale.[20-22] Tuttavia, alcuni studi[23-26] suggeriscono che la qualità della spirometria in questo ambito può non essere ottimale. All'interno del sistema assistenziale del VHA la spirometria è quasi sempre eseguita in laboratori di funzionalità polmonare e non in ambulatori di medicina generale, situazione che può essere differente da quella di molti altri sistemi sanitari. Nell'ambito del sistema del VHA, una minoranza dei pazienti con nuova diagnosi di BPCO effettuata nell'arco di un anno ha eseguito la spirometria durante lo stesso anno. Basse frequenze di uso della spirometria sono anche segnalate da Anthonisien e coll.[27] in pazienti in cui era stata diagnosticata la BPCO rispetto a quelli con asma nella popolazione canadese. Ciò solleva la domanda su come la BPCO venga diagnosticata nei pazienti degli ambulatori di medicina generale e se i pazienti che sono identificati con un certo codice diagnostico hanno in realtà la malattia. La BPCO è frequentemente identificata come una malattia sottodiagnosticata e sottotrattata,[1,28] ma sarebbe difficile accertare se i pazienti hanno la malattia senza misurare la loro funzione respiratoria. Non sorprendentemente, i pazienti che erano visti nei reparti di medicina respiratoria avevano una più alta probabilità di eseguire spirometrie, ma questi sono anche i pazienti che probabilmente hanno una BPCO più grave se richiedono visite e trattamenti specialistici.

Ci sono diversi fattori correlati alle più basse frequenze nell'uso della spirometria. L'età avanzata ha l'impatto maggiore nel diminuire la probabilità di eseguire spirometrie. Tuttavia, non sembra vi siano studi in letteratura che suggeriscono che l'età da sola dovrebbe escludere pazienti con nuova diagnosi di BPCO dall'eseguire la spirometria. Per esempio Pezzoli e coll.[29] hanno dimostrato che l'età non è un fattore di rischio per una "cattiva" spirometria indipendentemente da altri fattori. In alternativa, l'osservazione che le diagnosi psichiatriche di tipo non depressivo erano associate a una più bassa probabilità dell'uso della spirometria può essere spiegata dal fatto che i medici prevedono difficoltà in alcuni pazienti durante una procedura che richiede un alto grado di cooperazione del paziente. Pure l'uso della teofillina si associava ad una diminuita frequenza delle spirometrie e può essere un indicatore della mancanza di conoscenza delle linee guida sul trattamento attuale e sui criteri diagnostici nella cura dei pazienti con BPCO.

Le linee guida della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease per la BPCO[3,4] raccomandano che la spirometria sia eseguita nel follow up 4-6 settimane dopo la riacutizzazione. Queste raccomandazioni sembrano basarsi sull'esperienza clinica poiché non vi è evidenza sul ruolo della spirometria dopo la riacutizzazione. In questo studio la spirometria di follow-up è stata eseguita solo nel 13% dei pazienti che avevano avuto una risacerbazione entro 8 settimane dall'inizio dell'evento. Questo solleva i dubbi sulla percezione da parte dei medici dell'utilità della spirometria in seguito a riacutizzazione poiché la spirometria non è utilizzata nella pratica clinica nel sistema sanitario sanitario del VHA. Se il ridotto uso della spirometria sia il risultato delle conoscenze dei medici o del loro atteggiamento o delle loro convinzioni è una domanda importante. Il contesto in cui la spirometria è stata utilizzata costantemente in questa analisi riguarda le procedure chirurgiche. Prima delle procedure chirurgiche i medici sono interessati a conoscere la funzione respiratoria del paziente presumibilmente per decidere se il paziente con BPCO sia in grado di tollerare l'anestesia generale e la procedura chirurgica, e se siano necessarie ulteriori precauzioni per il paziente. In questo studio, vi era un uso equivalente della spirometria prima dell'intervento a prescindere dal tipo di intervento, dato che suggerisce che i pazienti con BPCO sono regolarmente valutati prima dell'intervento chirurgico a prescindere dal tipo di intervento.

Vi sono dei limiti in questo studio. In primo luogo, i pazienti compresi in questa analisi possono non rappresentare dei reali casi incidenti di BPCO poiché è stato preso in considerazione solo un periodo di 1 anno in cui i pazienti erano definiti come liberi da malattia. L'uso di un periodo più prolungato per il reclutamento avrebbe probabilmente ridotto la dimensione della corte e aumentato la frequenza della spirometria nei pazienti di nuova diagnosi. Tuttavia, poiché la frequenza in questa coorte era attorno al 30%, è improbabile che la maggior parte dei pazienti avrebbe eseguito la spirometria. L'aggiunta dei dati relativi all'utilizzazione di sistemi assistenziali diversi dal VHA ha indicato che circa il 4% dei pazienti può essere stato erroneamente classificato come tra coloro che non hanno eseguito la spirometria. Questa bassa frequenza di errata classificazione probabilmente non avrebbe un impatto rilevante sulla bassa frequenza complessiva di spirometrie in questi pazienti di nuova diagnosi. Infine, l'uso di un codice clinico di stop per identificare la spirometria può avere indotto ad un'errata classificazione dei pazienti che hanno eseguito la spirometria quando questi avevano soltanto eseguito il test del cammino o l'emogasanalisi. Se questo fosse il caso, il numero dei pazienti con spirometria eseguita sarebbe ancora più basso.

Questo studio suggerisce che molto della diagnosi e del trattamento attuale della spirometria si basa solamente sui sintomi piuttosto che sulla combinazione dei sintomi e delle valutazione oggettiva della funzione respiratoria. Inoltre, non risulta che la spirometria venga usata di routine per valutare l'impatto delle riacutizzazioni sulla funzione polmonare. Tuttavia, la spirometria è stata usata di routine nei pazienti che sono andati incontro a procedure chirurgiche. Pertanto, il ruolo della spirometria nella pratica clinica rimane non chiaro, e gli enti erogatori di assistenza potrebbero trarre beneficio da una guida migliore sull'uso della spirometria nei pazienti con BPCO.

Bibliografia

1 American Thoracic Society, European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. Available at: http://www.thoracic.org/copd/pdf/copddoc.pdf. Accessed August 24, 2005

2 Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23:932–946

3 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2004). Available at: http://goldcopd.org. Accessed July 14, 2005

4 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256–1276

5 National Committee for Quality Assurance. HEDIS 2006: technical specifications. Washington, DC: National Committee for Quality Assurance, 2005

6 Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133:14–20

7 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320:1297–1303

8 Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. Chest 2000; 117:662–671

9 Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life: the Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. Ann Intern Med 1997; 127:1072–1079

10 Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. Chest 1999; 115:635–641

11 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:1005–1012

12 Bolton CE, Ionescu AA, Edwards PH, et al. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice. Respir Med 2005; 99:493–500

13 Enright PL, Crapo RO. Controversies in the use of spirometry for early recognition and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in cigarette smokers. Clin Chest Med 2000; 21:645–652

14 Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. Chest 2000; 117:1146–1161

15 Nihlen U, Montnemery P, Lindholm LH, et al. Detection of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in primary health care: role of spirometry and respiratory symptoms. Scand J Prim Health Care 1999; 17:232–237

16 Schermer T, Eaton T, Pauwels R, et al. Spirometry in primary care: is it good enough to face demands like World COPD Day? Eur Respir J 2003; 22:725–727

17 Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thorax 2003; 58:861–866

18 Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J Suppl 2003; 41:46s–53s

19 Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1608–1613

20 Buffels J, Degryse J, Heyrman J, et al. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. Chest 2004; 125:1394–1399

21 Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. Chest 2000; 117:1146–1161

22 Nihlen U, Montnemery P, Lindholm LH, et al. Detection of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in primary health care: role of spirometry and respiratory symptoms. Scand J Prim Health Care 1999; 17:232–237

23 Bolton CE, Ionescu AA, Edwards PH, et al. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice. Respir Med 2005; 99:493–500

24 Enright PL, Crapo RO. Controversies in the use of spirometry for early recognition and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in cigarette smokers. Clin Chest Med 2000; 21:645–652

25 Enright PL, Kaminsky DA. Strategies for screening for chronic obstructive pulmonary disease. Respir Care 2003; 48:1194–1201

26 Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thorax 2003; 58:861–866

27 Anthonisen NR, Woodlrage K, Manfreda J. Use of spirometry and respiratory drugs in Manitobans over 35 years of age with obstructive lung diseases. Can Respir J 2005; 12:69–74

28 Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med 2000; 160:1683–1689

29 Pezzoli L, Giardini G, Consonni S, et al. Quality of spirometric performance in older people. Age Ageing 2003; 32:43–46

Uso del consumo massimo di ossigeno ($\dot{V}O_2$peak) nella predizione della funzione fisica e della qualità di vita in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)*

Michael J. Berry, PhD; Norman E. Adair, MD; W. Jack Rejeski, PhD

Scopo dello studio: **Determinare se il consumo massimo di ossigeno ($\dot{V}O_2$peak) migliora la capacità del VEMS di predire la funzionalità fisica e la qualità di vita in pazienti affetti da BPCO.**
Disegno sperimentale: **Singolo centro e trasversale.**
Metodi: **Un gruppo di 291 pazienti con BPCO, dopo aver eseguito l'esame della funzione respiratoria, sono stati sottoposti al test da sforzo incrementale, al test del cammino e al test della salita della scala per valutare la loro funzionalità fisica ed hanno compilato un questionario di valutazione della qualità di vita. L'analisi della regressione multipla è stata usata per determinare il contributo del $\dot{V}O_2$peak nel predire la funzione fisica e la qualità di vita dopo aggiustamento per i valori di VEMS.**
Risultati: **Dopo aggiustamento per il VEMS, il $\dot{V}O_2$peak è in grado di migliorare la predizione della distanza percorsa durante il test del cammino (R^2 aumentato di 0,395 [$p < 0,005$]), del tempo di salita della scala (R^2 aumentato di 0,262 [$p < 0,005$]), della auto-valutazione della funzionalità fisica (R^2 aumentato di 0,109 [$p < 0,005$]) e della qualità di vita (R^2 aumentato di 0,044 [$p < 0,005$]). Soltanto il $\dot{V}O_2$peak è in grado per predire la qualità di vita connessa alla fatica ($R^2 = 0,094$ [$p < 0,005$]).**
Conclusione: **Dopo aggiustamento per il VEMS, il $\dot{V}O_2$peak migliora in modo significativo la predizione della funzionalità fisica e della qualità di vita in pazienti con BPCO. Questi risultati forniscono un ulteriore supporto all'uso del $\dot{V}O_2$peak nella valutazione multidimensionale dei pazienti con BPCO.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:16-22)

Parole chiave: Test dell'esercizio fisico; massimo consumo di ossigeno; funzione polmonare; qualità di vita.

Abbreviazioni: ATS = America Thoracic Society; CRQ = Chronic Respiratory Questionnarie; GOLD = Global Obstructive Lung Disease; $\dot{V}O_2$peak = consumo massimo di ossigeno

*Dal Department of Health and Exercise Science, e Section on Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, NC.
Supportato dai fondi HL 53755 and AG 21332, National Institutes of Health.
Manoscritto ricevuto il 10 agosto 2005; revisione accettata il 10 dicembre 2005.

Corrispondenza: Michael J. Berry, PhD, Department of Health and Exercise Science, PO Box 7868, Wake Forest University, Winston-Salem, NC 27109-7868; e-mail: berry@wfu.edu
(CHEST 2006; 129:1516-1522)

Lo staging e la classificazione della BPCO si basano sul VEMS. L'uso di questo parametro, come surrogato della condizione di stato di malattia, fornisce una valutazione del danno (perdita della funzione polmonare). Tuttavia, è controverso se il VEMS sia in grado di fornire informazioni utili sul livello di funzionalità fisica e/o sulla qualità di vita correlata alla salute. I criteri di classificazione proposti sia dall'American Thoracic Society (ATS) che dalla Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) suggeriscono che il livello di danno funzionale respiratorio sia associato con la funzionalità

fisica e la qualità di vita.[1,2] Tuttavia, esistono modeste evidenze che sostengono l'ipotesi che il VEMS sia in grado di predire esattamente la funzionalità fisica[3-7] e la qualità di vita.[5,7-9] Pertanto, l'uso del VEMS nella classificazione dei pazienti con BPCO è stato ampiamente criticato.[10,11] L'incapacità del VEMS di predire la funzionalità fisica o la qualità di vita non sorprende affatto. Il VEMS valuta soltanto il grado di danno del polmone e non la compromissione di altri sistemi che sono in relazione con la funzionalità fisica e la qualità di vita. Dato che molti pazienti con BPCO presentano anche importanti comorbilità[12] e la presenza di comorbilità si associa ad una diminuita funzionalità fisica ed a una ridotta qualità di vita,[13-15] c'è la necessità di una misura più completa del danno fisiologico.

Sia l'ATS che l'American College of Chest Physicians raccomandano l'uso dell'esercizio fisico e la misurazione del consumo massimo di ossigeno $\dot{V}O_2$peak) per classificare i pazienti con BPCO. Tale parametro fornisce infatti una valutazione globale delle risposte integrate di un certo numero di sistemi fisiologici che non possono essere valutati adeguatamente misurando la funzione di un singolo sistema.[16] Tuttavia, pochi sono gli studi che dimostrano che il $\dot{V}O_2$peak sia in grado di predire la funzione fisica o la qualità di vita nei pazienti con BPCO.[9,17] Inoltre, non ci sono studi che dimostrino se la misurazione del $\dot{V}O_2$peak possa effettivamente aggiungere potenza di predizione al VEMS. Pertanto, lo scopo principale di questo studio è stato di determinare se il $\dot{V}O_2$peak possa effettivamente aumentare il potere di predizione del VEMS nei confronti della funzionalità fisica e della qualità di vita.

Materiali e Metodi

Pazienti

Questo studio ha incluso 291 pazienti con BPCO. L'inclusione nello studio si è basata sulla funzionalità respiratoria (VEMS/CVF ≤ 70% ed il VEMS ≥ 20% del valore teorico). I pazienti sono stati reclutati tra gennaio 1996 e maggio 2005. I pazienti sono stati reclutati attraverso la stampa locale ed i medici cui facevano riferimento. Nessuna retribuzione pecuniaria è stata offerta ai pazienti per la loro partecipazione e tutti i pazienti erano informati ed avevano l'opzione di uscire dallo studio in qualunque momento senza che ciò avesse nessuna influenza sul loro trattamento. Ai pazienti era richiesto di segnalare se insorgeva dispnea nell'effettuazione di almeno una delle seguenti attività: percorrendo un isolato cittadino, andando a fare acquisti in drogheria, facendo i lavori domestici quotidiani, alzando oggetti all'altezza del torace o più in alto, salendo le scale ed alzandosi da una poltrona. I pazienti dovevano essere esenti da malattie cardiovascolari o vascolari periferiche gravi, non dovevano essere in trattamento attivo per cancro e non dovevano avere ipertensione arteriosa o diabete non controllati.

Protocollo

I pazienti arruolati hanno completato le valutazioni in 3 giorni. Durante il primo giorno, tutti i partecipanti hanno letto e firmato un consenso informato, approvato dall'Institutional Review Board dell'università ed poi hanno completato gli esami di funzionalità respiratoria. I pazienti arruolabili sulla base dei risultati dell'analisi della funzionalità respiratoria hanno completato un questionario specifico per la malattia e per la qualità di vita. Durante il secondo giorno, i pazienti hanno eseguito un test da sforzo incrementale su un tapis roulant per la determinazione del $\dot{V}O_2$peak. Durante il terzo giorno, i pazienti hanno eseguito un insieme di test sulla funzionalità fisica ed hanno completato un questionario di auto-valutazione della funzionalità fisica.

Test di funzionalità respiratoria

I test di funzionalità respiratoria sono stati eseguiti secondo le guida di riferimento dell'ATS usando un pletismografo (modello 1085D; Medical Graphics Corporation; St Paul, MN).[18,19]

Valutazione della qualità di vita

La qualità di vita correlata con la salute è stata valutata usando il questionario per le malattie respiratorie croniche che si basa su 20 domande (Chronic Respiratory Questionnaire - CRQ) destinato a valutare l'entità della dispnea, dell'affaticamento, dell'emotività e della padronanza (ovvero la percezione di controllo della malattia che il paziente sente di avere).[20]

Consumo massimo di ossigeno ($\dot{V}O_2$peak)

Il $\dot{V}O_2$peak è stato misurato durante un test da sforzo fisico incrementale effettuato al mattino, prima dell'uso di qualsiasi broncodilatatore. È stato seguito il protocollo modificato di Naughton per un tapis roulant (Q-4000; Quinton Cardiology Systems; Bothell, WA) nel quale l'inclinazione e/o la velocità

Tabella 1—*Caratteristiche dei pazienti**

Caratteristiche	Dati
Maschi/femmine	166/125
Età, anni	67,5 ± 7,6
Peso, kg	80,7 ± 19,1
Indice di Massa Coporea, kg/m^2	27,3 ± 5,4
VEMS, L	1,55 ± 0,58
VEMS, % teorico	55,4 ± 17,6
VEMS/CVF, %	53,3 ± 10,8
VR/CPT, %	56,6 ± 10,9
$\dot{V}O_2$peak, mL/kg/min	16,2 ± 4,3
Fumo	
Attivi	93
Ex-	178
Mai	20
Pacchetti-anno	52,5 ± 37,3
Comorbilità, N.	
0	40
1	77
2	88
≥ 3	86

*I dati sono presentati come medie ± DS o N. di pazienti. VR/CPT = rapporto tra volume residuo/capacità polmonare totale.

Tabella 2—*Coefficienti di correlazione tra variabili dipendenti e indipendenti*

Variabili	Test del cammino di 6 minuti	Test di salita della scala	Funzionalità fisica soggettiva	CRQ Fatica	CRQ Padronanza	CRQ Dispnea	CRQ Emotività
VEMS							
r	0,304	– 0,229	– 0,190	0,085	0,197	0,143	0,033
Valore di p	< 0,0035	< 0,0035	< 0,0035	0,0732	< 0,0035	0,0084	0,286
$\dot{V}O_2$peak							
r	0,698	– 0,562	– 0,382	0,314	0,277	0,142	0,105
Valore di p	< 0,0035	< 0,0035	< 0,0035	< 0,0035	< 0,0035	0,0089	0,037

sono stati aumentati di una entità specificata ad intervalli di 2 minuti.[21] I criteri per l'interruzione del test erano: (1) il soggetto richiedeva di arrestare il test a causa della dispnea, dell'affaticamento delle gambe, di insorgenza di dolore toracico; e/o di sensazione di capogiro; (2) anomalie dell'ECG (cambiamenti del tratto ST, frequenti battimenti ectopici); (3) aumento eccessivo della pressione arteriosa; (4) saturazione misurata con pulsossimetro, uguale o inferiore ad 88%. Il consumo dell'ossigeno è stato misurato per mezzo di un sistema metabolico (CPX-D; Medical Graphics Corporation). Tutti i valori sono stati raccolti durante un periodo 60 secondi e riportati come valori per minuto. Il valore più alto di consumo dell'ossigeno misurato per un periodo completo di 60 secondi rappresentava il $\dot{V}O_2$peak. La calibratura del sistema è stata effettuata prima di ogni prova secondo le istruzioni del costruttore. Tutti i gas di calibratura erano gas standard certificati, analizzati secondo l'analisi di Haldane.

Funzionalità fisica

La funzionalità fisica è stata auto-stimata sulla base delle domande sulla performance fisica dello studio Fitness Arthritis and Senior Trial.[22,23] Questo strumento comprende 23 valutazioni relative alla difficoltà nell'effettuare le attività della vita quotidiana e richiede ai pazienti un'auto-valutazione delle difficoltà che può variare tra 1 (normalmente non ho nessuna difficoltà) e 5 (incapace di eseguirla) e si basa sulla stima dei problemi insorti nel mese appena precedente all'arruolamento. Sulla base del presente campione, le 23 domande hanno un valore α di Cronbach pari a 0,92. Inoltre, la funzionalità è stata stimata sulla base di due differenti prove fisiche, il test del cammino e l'ascensione cronometrata di una scala. Il test del cammino è stato eseguito in una palestra dedicata (dimensioni 20 X 26 m) secondo gli standard dell'ATS.[24] L'ascensione della scala consisteva nell'ascesa cronometrata di due rampe di scale, con 10 gradini per piano. Ai pazienti era permesso usare il corrimano mentre salivano i gradini e veniva richiesto di salire il più rapidamente possibile. Una volta che il paziente iniziava la salita della scala, non veniva dato nessun incoraggiamento.

Analisi statistica

I rapporti fra il $\dot{V}O_2$peak ed il VEMS, come percento del valore teorico, e le misure di funzionalità fisica e qualità di vita sono state analizzate usando il valore di r di correlazione di Pearson. La regressione multipla è stata utilizzata per determinare il contributo del VEMS e del $\dot{V}O_2$peak nella predizione della funzione fisica e della qualità di vita. Il VEMS è stato introdotto nel modello per primo e seguito dal $\dot{V}O_2$peak per determinare quanto segue: (1) se il VEMS fosse un parametro significativo di predizione e (2) se il $\dot{V}O_2$peak aggiungesse significatività al modello una volta che il VEMS fosse stato forzato nel modello. L'analisi statistica veniva considerata significativa per valori di $p < 0,05$. La correzione secondo Bonferroni è stata applicata a tutte le analisi di correlazione e regressione. Più specificatamente, siccome c'erano 14 correlazioni in totale, la significatività statistica per le correlazioni è stata fissata a $p < 0,0035$ (0,05/14). I risultati delle correlazioni rivelavano che 5 variabili dipendenti correlavano con il VEMS e con il $\dot{V}O_2$peak. In ragione del fatto che due diversi modelli sono stati valutati (VEMS da solo oppure VEMS e $\dot{V}O_2$peak) per ciascuna delle 5 variabili che risultavano correlate, la correzione secondo Bonferroni risultava essere statisticamente significativa per valori di p uguali a 0,005 (0,05/[5 x 2]).

Risultati

Le caratteristiche dei 291 pazienti arruolati nello studio sono riportate nella Tabella 1. In accordo con i criteri del documento GOLD,[2] il deficit funzionale risultava essere di grado lieve in 26 pazienti (8,9%), di grado moderato in 149 pazienti (51,2%), di grado

Tabella 3—*Risultati dell'analisi di regressione del test del cammino*

Modello	R^2 aggiustato	Test F; Gradi di libertà (valore di p)	Variabile	Coefficiente di correlazione non standardizzato	ES dei coefficienti di regressione non standardizzati	Coefficiente ß standardizzato	Valore di p
1	0,089	28,8; 1.284 (< 0,005)	Costante	360,67	19,94		< 0,005
			VEMS	1,84	0,34	0,30	< 0,005
2	0,484	137,7; 2.283 (< 0,005)	Costante	179,25	19,39		< 0,005
			VEMS	0,16	0,28	0,03	0,572
			$\dot{V}O_2$peak	16,90	1,14	0,69	< 0,005

Tabella 4—*Risultati dell'analisi di regressione del test della salita della scala*

Modello	R^2 aggiustato	Test F; Gradi di libertà (valore di p)	Variabile	Coefficiente di correlazione non standardizzato	ES dei coefficienti di regressione non standardizzati	Coefficiente ß standardizzato	Valore di p
1	0,049	15,5; 1.281 (< 0,005)	Costante	15,873	0,813		< 0,005
			VEMS	– 0,055	0,014	– 0,229	< 0,005
2	0,311	64,6; 2.280 (< 0,005)	Costante	21,839	0,900		< 0,005
			VEMS	– 0,001	0,013	– 0,004	0,943
			$\dot{V}O_2$peak	– 0,550	0,053	– 0,560	< 0,005

grave in 100 pazienti (34,4%) e di grado molto grave in 16 pazienti (5,5%).

Le correlazioni fra il VEMS, il $\dot{V}O_2$peak, la distanza percorsa durante il test del cammino, il tempo di ascensione della scala, il grado di disabilità soggettiva ed i vari domini correlati alla qualità di vita sono riportati in Tabella 2. Le correlazioni fra il VEMS e le misure della funzionalità fisica e le correlazioni fra $\dot{V}O_2$peak e le misure della funzionalità fisica erano statisticamente significative (p < 0,0035). Il valore del VEMS correlava significativamente con il dominio della padronanza del CRQ (p < 0,0035), mentre non c'erano correlazioni con i dominio della dispnea, emotività, fatica. Inoltre il $\dot{V}O_2$peak correlava significativamente con i domini della padronanza e della fatica del CRQ (p < 0,0035), ma non con i domini della dispnea e della emotività.

Siccome sia il VEMS che il $\dot{V}O_2$peak erano stati correlati significativamente con la distanza percorsa durante il test del cammino, con il tempo di ascensione della scala, con la auto-valutazione della funzionalità fisica e con il dominio della padronanza del CRQ, le analisi di regressione sono state effettuate con queste variabili. I risultati delle regressioni multiple sono riportati nelle Tabelle 3-7. Il VEMS è risultato essere un predittore significativo della distanza percorsa durante il test del cammino, del tempo di ascensione della scala, della auto-valutazione della funzionalità fisica e della padronanza. Inoltre il $\dot{V}O_2$peak ha aggiunto potere predittivo per queste variabili, anche dopo aver considerato il VEMS. Più in dettaglio, dopo aver considerato il VEMS, il $\dot{V}O_2$peak aumenta la predittività della distanza del test del cammino (R^2 aumentato di 0,395 [p < 0,005]), del tempo di salita della scala (R^2 aumentato di 0,262 [p < 0,005]), della funzionalità fisica (R^2 aumentato di 0,109 [p < 0,005]) e del dominio della padronanza (R^2 aumentato di 0,044 [p < 0,005]). Soltanto il $\dot{V}O_2$peak prediceva significativamente il dominio della fatica (R^2 = 0,094 [p < 0,005]).

Discussione

I risultati di precedenti studi indicano che il VEMS ha un valore limitato nel predire fattori che sono importanti per i pazienti con BPCO, come i sintomi,[25] la qualità di vita[26] e la capacità di esercizio.[27] Infatti, il National Emphysema Treatment Trial[28] ha utilizzato la capacità massima di esercizio quale principale variabile in quanto si ritiene che essa sia una misura migliore della performance fisica e dello stato fisico rispetto alle misure di funzionalità respiratoria. In questo studio, abbiamo esaminato il potere predittivo del $\dot{V}O_2$peak in combinazione con il VEMS, nei confronti della funzionalità fisica e della qualità di vita correlata con la salute in pazienti con BPCO. A questo scopo, abbiamo forzato il VEMS nel modello e poi introdotto il $\dot{V}O_2$peak per determinarne il contributo addizionale. I nostri risultati dimostrano che in pazienti con BPCO, il

Tabella 5—*Risultati dell'analisi di regressione della valutazione soggettiva della funzionalità fisica*

Modello	R^2 aggiustato	Test F; Gradi di libertà (valore di p)	Variabile	Coefficiente di correlazione non standardizzato	ES dei coefficienti di regressione non standardizzati	Coefficiente ß standardizzato	Valore di p
1	0,033	10,9; 1.289 (< 0,005)	Costante	1,941	0,093		< 0,005
			VEMS	– 0,005	0,002	– 0,190	< 0,005
2	0,142	25,0; 2.288 (< 0,005)	Costante	2,378	0,113		< 0,005
			VEMS	– 0,001	0,002	– 0,045	0,446
			$\dot{V}O_2$peak	– 0,041	0,007	– 0,364	< 0,005

Tabella 6—*Risultati dell'analisi di regressione del dominio "padronanza" del CRQ*

Modello	R^2 aggiustato	Test F; Gradi di libertà (valore di p)	Variabile	Coefficiente di correlazione non standardizzato	ES dei coefficienti di regressione non standardizzati	Coefficiente ß standardizzato	Valore di p
1	0,035	11,58; 1.288 (< 0,005)	Costante	4,886	0,222		< 0,005
			VEMS	0,013	0,004	0,197	< 0,005
2	0,079	13,4; 2.287 (< 0,005)	Costante	4,204	0,280		< 0,005
			VEMS	0,007	0,004	0,103	0,096
			$\dot{V}O_2$peak	0,063	0,016	0,236	< 0,005

$\dot{V}O_2$peak aumenta il potere predittivo del VEMS nei confronti della distanza percorsa durante il cammino, del tempo di salita della scala, della auto-valutazione della funzionalità fisica e dei domini della fatica e della padronanza relativi alla qualità di vita.

Il contributo aggiuntivo che ha il $\dot{V}O_2$peak sul VEMS nel predire la distanza percorsa nel test del cammino ed il tempo di salita è molto probabilmente connesso al fatto che la possibilità di riuscire a svolgere con successo alcune prestazioni fisiche richiede l'attività integrata dei sistemi cardiovascolari, respiratorio e muscolo-scheletrico. Il $\dot{V}O_2$peak è funzione del flusso di sangue e dell'estrazione dell'ossigeno e può essere influenzato da un certo numero di fattori che interessano alcuni o tutti questi sistemi.[16] Invece, il VEMS è una misura surrogata del danno solo dell'apparato respiratorio. Dato che il danno da fumo è una causa frequente della BPCO ma il fumo ha effetti supplementari sia sul sistema respiratorio che sul sistema cardiovascolare, il contributo aggiuntivo del $\dot{V}O_2$peak nella predizione della funzione fisica non sorprende affatto. Questi risultati ulteriormente supportano l'ipotesi che il test da sforzo cardiopolmonare debba essere incluso nella valutazione fisica dei pazienti con BPCO.[16,29]

Nel nostro studio abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa, anche se modesta, tra il VEMS e la funzionalità fisica auto-valutata. Questi risultati sono in accordo con quelli di Mannino e coll.,[3] che hanno segnalato come l'ostruzione grave e moderata, basata su una modifica dei criteri GOLD, sia associata con un più alto fattore di rischio di presenza di limitazioni funzionali auto-valutate. Sorprendentemente, Mannino e coll.,[3] hanno sottolineato che un'alta percentuale dei soggetti con un danno funzionale respiratorio non segnala alcuna limitazione funzionale; questi stessi autori suggeriscono che la popolazione tenda a sottostimare le limitazioni funzionali. Sembra che malgrado le correlazioni statisticamente significative, il VEMS non sia un buon predittore delle limitazioni funzionali. Se il VEMS fosse un buon predittore delle limitazioni funzionali e se la ragione per la quale i pazienti non riportano limitazioni funzionali fosse la loro sottostima, allora ci saremmo aspettati di trovare correlazioni più forti tra il VEMS i le misure di performance fisica. Tuttavia, i nostri risultati dimostrano il contrario.

Gli studi precedenti[9,30-32] hanno trovato correlazioni deboli o non significative fra il VEMS ed i vari domini di qualità di vita correlata con la salute, valutata con il CRQ. Il fatto che abbiamo trovato una debole, ma significativa, correlazione fra il VEMS ed il solo dominio della padronanza avvalora i risultati precedenti. I questionari sulla qualità della vita sono destinati ad individuare la percezione dei problemi connessi alla malattia in rapporto con le attività quotidiane e con lo stato di benessere che i pazienti ritengono rilevante. La scarsa correlazione tra VEMS e qualità di vita correlata con la salute

Tabella 7—*Risultati dell'analisi di regressione del dominio "fatica" del CRQ*

Modello	R^2 aggiustato	Test F; Gradi di libertà (valore di p)	Variabile	Coefficiente di correlazione non standardizzato	ES dei coefficienti di regressione non standardizzati	Coefficiente ß standardizzato	Valore di p
1	0,004	2,12; 1.288 (0,147)	Costante	3,767	0,227		< 0,005
			VEMS	0,006	0,004	0,085	0,147
2	0,094	16,0; 2.287 (< 0,005)	Costante	2,799	0,280		< 0,005
			VEMS	– 0,003	0,004	– 0,047	0,445
			$\dot{V}O_2$peak	0,090	0,016	0,332	< 0,005

suggerisce che il VEMS non sia in grado di classificare correttamente i pazienti rispetto a queste aeree di funzionalità.

Gli studi che hanno esaminato le correlazioni fra i vari domini del CRQ e la capacità di esercizio hanno dato risultati contraddittori. Wijkstra e coll.[32] non hanno trovato correlazione fra capacità di esercizio, espressa come distanza percorsa durante il test del cammino o il lavoro massimo eseguito su un cicloergometro e le dimensioni dell'affaticamento, dell'emozione e della padronanza. Essi tuttavia hanno omesso di riportare la correlazione tra la dispnea e la capacità di esercizio. In contrasto, Hajiro e coll.[9] hanno trovato modeste correlazioni fra dispnea, affaticamento, emozione e capacità di esercizio, espressa come $\dot{V}O_2$peak (r = da 0,25 a 0,48). Noi abbiamo trovato modeste correlazioni fra $\dot{V}O_2$peak ed i domini della padronanza e dell'affaticamento (*r* = 0,277 e *r* = 0,314, rispettivamente). Le ragioni per le quali c'è una così ampia variabilità delle correlazioni fra i differenti domini del CRQ e la capacità di esercizio sono ancora poco chiare. I motivi potrebbero essere in relazione con il numero dei soggetti inclusi nei differenti studi, con la gravità della malattia e/o il tipo di prova da sforzo utilizzata (tapis roulant vs cicloergometro).

Oltre alla possibilità di predire la funzionalità fisica e la qualità di vita, altre indicazioni all'esecuzione del test da sforzo cardiopolmonare sono: la valutazione di una non diagnosticata incapacità all'esercizio fisico, la valutazione dei pazienti con malattie cardiovascolari e altre indicazioni cliniche come la valutazione preoperatoria e l'indicazione all'esercizio.[16] In aggiunta, Oga e coll.[33] hanno trovato che il $\dot{V}O_2$peak si correla più fortemente con la mortalità rispetto all'età ed al VEMS. Sulla base dei risultati di studi precedenti[16,29,33] e di quelli di questo studio, possiamo concludere che il test da sforzo cardiopolmonare dovrebbe essere incluso come componente di una valutazione multidimensionale dei pazienti che si presentano con malattia polmonare, specialmente in quelli con comorbilità.

Questo studio presenta parecchi limiti. In primo luogo, il disegno trasversale dello studio e le tecniche analitiche usate rendono impossibile determinare se i danni della funzione polmonare o i più bassi livelli di $\dot{V}O_2$peak determinano direttamente più bassi livelli di funzionalità fisica. Inoltre, i pazienti con comorbilità significative quali malattia cardiovascolare instabile e quelli che si sottoponevano a trattamento per cancro e/o ipertensione e diabete non trattati sono stati esclusi.

In conclusione, il $\dot{V}O_2$peak aggiunge al VEMS capacità di predizione della funzionalità fisica nei pazienti con BPCO. Le misure spirometriche dell'ostruzione al flusso, quale il VEMS, sono tecnicamente semplici ed economiche e la spirometria è riconosciuta come metodica chiave nella definizione della BPCO. Tuttavia, a causa della natura eterogenea della BPCO e delle frequenti comorbilità, il VEMS ha una limitata capacità di spiegare i sintomi e le alterazioni funzionali. In questo studio abbiamo trovato che il $\dot{V}O_2$peak migliora il potere di predizione del VEMS rispetto a misure sia obiettive che soggettive della funzionalità fisica. Il $\dot{V}O_2$peak ha una correlazione più forte con la mortalità che il VEMS nella BPCO.[33] Gli studi sul trattamento e sugli interventi relativi alla BPCO dovrebbero continuare a investigare il $\dot{V}O_2$peak come importante parametro di efficacia.

Bibliografia

1 American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. Am Rev Respir Dis 1986; 133:1205–1209
2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary, 2005. Available at: www.goldcopd.org. Accessed July 15, 2005
3 Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. J Intern Med 2003; 254:540–547
4 Carter R, Holiday DB, Stocks J, et al. Peak physiologic responses to arm and leg ergometry in male and female patients with airflow obstruction. Chest 2003; 124:511–518
5 Carter R, Holiday DB, Grothues C, et al. Criterion validity of the Duke Activity Status Index for assessing functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiopulm Rehabil 2002; 22:298–308
6 Mak VH, Bugler JR, Roberts CM, et al. Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. Thorax 1993; 48:33–38
7 Peruzza S, Sergi G, Vianello A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact on functional status and quality of life. Respir Med 2003; 97:612–617
8 Andenaes R, Kalfoss MH, Wahl A. Psychological distress and quality of life in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Adv Nurs 2004; 46:523–530
9 Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:785–790
10 Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, et al. Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1142–1149
11 Kerstjens HA. The GOLD classification has not advanced understanding of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:212–213
12 Kjoller E, Kober L, Iversen K, et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2004; 6:71–77

13 Groll DL, To T, Bombardier C, et al. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. J Clin Epidemiol 2005; 58:595–602
14 Van den AM, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol 1998; 51:367–375
15 Guralnik JM, LaCroix AZ, Abbott RD, et al. Maintaining mobility in late life: I. Demographic characteristics and chronic conditions. Am J Epidemiol 1993; 137:845–857
16 American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:211–277
17 Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Relationship between different indices of exercise capacity and clinical measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart Lung 2002; 31:374–381
18 American Thoracic Society. Snowbird Workshop on Standardization of Spirometry. Am Rev Respir Dis 1979; 119:831–838
19 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1987 update. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1285–1298
20 Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. Thorax 1987; 42:773–778
21 Berry MJ, Brubaker PH, O'Toole ML, et al. Estimation of VO_2 in older individuals with osteoarthritis of the knee and cardiovascular disease. Med Sci Sports Exerc 1996; 28:808–814
22 Ettinger WHJ, Burns R, Messier SP, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis: the Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). JAMA 1997; 277:25–31
23 Rejeski WJ, Ettinger WHJ, Schumaker S, et al. Assessing performance-related disability in patients with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 1995; 3:157–167
24 American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111–117
25 Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984; 85:751–758
26 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145:1321–1327
27 O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1557–1565
28 Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Chest 1999; 116:1750–1761
www.chestjournal.org CHEST / 129 / 6 / JUNE, 2006 1521
29 Ortega F, Montemayor T, Sanchez A, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:747–751
30 Rutten-van MM, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. Thorax 1999; 54:995–1003
31 Guyatt GH, Townsend M, Berman LB, et al. Quality of life in patients with chronic airflow limitation. Br J Dis Chest 1987; 81:45–54
32 Wijkstra PJ, TenVergert EM, van der Mark TW, et al. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1994; 49:468–472
33 Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:544–549
34 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:1005–1012

Affidabilità, validità e sensibilità del test del cammino di 2 minuti per valutare la capacità di esercizio nei pazienti con BPCO*

Amy S.Y. Leung, MSc, Prof. Dip (Physio); Kam Keung Chan, MBBS; Kevin Sykes, PhD, MSc; K. S. Chan, MBBS, FCCP

Scopo: **Analizzare l'affidabilità, la validità, e la sensibilità del test del cammino di 2 min UTI (2MWT) in pazienti cinesi affetti da BPCO moderato-grave.**
Metodi: **Questo studio è stato strutturato in due parti. Quarantasette pazienti con BPCO stabile di grado moderato-grave hanno partecipato alla prima parte dello studio per l'analisi dell'affidabilità e della validità. I dati demografici ed antropomorfici raccolti hanno incluso l'età, il sesso, il peso corporeo, l'altezza e l'indice di massa corporea. Ogni soggetto ha compiuto una prova di funzionalità polmonare, un test da sforzo cardiopolmonare, tre prove di un 2MWT e due prove di un test del cammino di 6 min (6MWT) in ordine casuale all'interno di un periodo di 5 giorni. Quindici di questi soggetti hanno partecipato alla seconda parte di studio per la valutazione della sensibilità del 2MWT in seguito alla riabilitazione polmonare. Il 2MWT ed il 6MWT sono stati condotti prima e dopo il programma per confrontare i risultati.**
Risultati: **Quarantacinque soggetti (età media [± DS], 71,8 ± 8,3 anni; media del FEV_1, 0,88 ± 0,27 L) hanno completato la prima parte dello studio e 9 soggetti (età media, 74 ± 8,7 anni; media del FEV_1, 0,94 ± 0,28 L) hanno completato la seconda parte dello studio. Il coefficiente di correlazione intraclasse del 2MWT ripetuto è stato elevato (R = 0,9994; p < 0,05), le differenze medie fra le prove variavano da 0,3 a 0,8 m (intervallo di confidenza al 95%, da –3,1 a 4,6 m) e hanno dimostrato una sua alta affidabilità al test-retest. Correlazioni significative sono state trovate tra il 2MWT, il 6MWT e il massimo consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$max) in millilitri per minuto e il $\dot{V}O_2$max in millilitri per chilogrammo per minuto (r = 0,937, 0,454 e 0,555 rispettivamente; p < 0,0125). A seguito della riabilitazione, ci sono stati miglioramenti significativi nella distanza media percorsa nel 2MWT e nel 6MWT di 17,2 ± 13,8 m e 60,6 ± 35,5 m rispettivamente. Un'alta correlazione è stata trovata tra le variazioni nel 2MWT e nel 6MWT (r = 0,70; p < 0,05).**
Conclusione: **Il 2MWT si è dimostrato essere una prova affidabile e valida per l'accertamento della capacità di esercizio e della successiva risposta alla riabilitazione in pazienti con BPCO moderato-grave. È pratico, semplice e ben tollerato da pazienti con sintomi di BPCO grave.**
(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:23-29)

Parole chiave: BPCO; test del cammino di 2 minuti; affidabilità; sensibilità; validità

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; BMI = indice di massa corporea; CPET = test d'esercizio cardiopolmonare; HR = frequenza cardiaca; 2MWT = test del cammino di 2 minuti; 6MWT = test del cammino di 6 minuti; 12MWT = test del cammino di 12 minuti; RPD = percentuale di dispnea percepita; RPE = percentuale di esercizio percepito; RR = frequenza respiratoria; SaO_2 = saturazione arteriosa dell'ossigeno; $\dot{V}O_2$max = massima assunzione d'ossigeno; $\dot{V}O_2$max/kg = massima assunzione d'ossigeno per unità di di peso corporeo; Wmax = capacità di lavoro massima

I pazienti con BPCO hanno mostrato un'ampia variazione nei loro livelli di inabilità. La riabilitazione è raccomandata per i pazienti con BPCO di grado moderato-grave che punta a ridurre i sintomi, a migliorare la qualità della vita e ad aumentare la partecipazione fisica ed emotiva alle attività quotidiane.[1] Esami basali e finali dovrebbero essere effettuati in base alla quantità di abilità funzionale del paziente, alla prescrizione di un appropriato regime di esercizio fisico e alla valutata efficacia del programma di riabilitazione. Successivamente, test incrementali che usano il tredmill o il cicloergometro

con il monitoraggio continuo delle funzionalità cardiaca e polmonare sono il "gold standard" per la misurazione della capacità di esercizio (massimo consumo di ossigeno [$\dot{V}O_2max$]) che è una misura dell'inabilità così come una misurazione finale per il trattamento e la riabilitazione.[2]

Comunque, queste misurazioni tecnicamente intense e relativamente costose sono di beneficio discutibile quando occorre predire la capacità fisica degli atti della vita quotidiana.[3] In particolare, i pazienti anziani, debilitati, con malattia cardiaca o polmonare grave si affaticano solo dopo alcuni minuti di massimo esercizio con un test convenzionale e la capacità di esercizio può essere sottovalutata.

Negli anni passati, i test del cammino hanno riscosso importanza nella pratica clinica e nella ricerca. Queste prove sono state usate per misurare la capacità funzionale, per esaminare l'efficacia del trattamento e per stabilire la prognosi.[4] Nel disporre un trattamento di riabilitazione polmonare, i test del cammino vengono effettuati per questi scopi. Quelli più comunemente usati come test del cammino sono il test del cammino di 6 minuti (6MWT) ed il test del cammino di 12 minuti (12MWT). I pazienti sono istruiti a camminare quanto più possibile in un periodo di tempo assegnato. Entrambe le prove sono si sono mostrate affidabili e valide nel riflettere la capacità di esercizio nella BPCO.[3-5] Essi hanno dimostrato di essere sensibili al miglioramento della capacità funzionale durante la successiva riabilitazione polmonare.[6,7] Tuttavia, questi test possono essere spossanti per pazienti con BPCO grave e troppo dispendiosi in ordine di tempo per una struttura sanitaria sovraccarica.

Un test del cammino di 2 minuti (2MWT) è stato proposto per primo da Butland e coll.[8] nel 1982 e si è dimostrato essere un test valido nei pazienti con BPCO. Comunque, il metodo statistico era dubbio, nessun valore di p era stato menzionato nell'intero studio e furono arruolati solamente 13 soggetti. Anche Bernstein e coll.[9] nel 1994 compirono uno studio su piccola scala (n = 9) riportando la validità e la sensibilità del 2MWT. Comunque, i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela perché gli autori compararono la distanza percorsa in un intervallo di 2 minuti di un 12MWT. Si è discusso sul fatto che la distanza coperta in un intervallo di 2 minuti di un 12MWT sia diversa dalla distanza percorsa in un 2MWT, dal momento che il cammino dei soggetti sarebbe diverso per i due diversi intervalli. È stato riportato[10] che un paziente che sapeva che il test del cammino sarebbe durato solamente 2 minuti avrebbe camminato più velocemente rispetto ad un paziente nei primi 2 minuti di un test più lungo. Uno studio più recente di Eiser e coll.[11] ha riportato che il 2MWT è un test affidabile ed è sensibile al cambiamento dopo la terapia con broncodilatatori. Tuttavia, la performance dei pazienti può essere influenzata molto dagli operatori che camminano di fronte ai pazienti durante i test. Sono stati condotti alcuni studi sul 2MWT in altre popolazioni inclusi bambini con fibrosi cistica, persone anziane e debilitate e pazienti che hanno subito un'amputazione.[12-14] Dal momento che l'affidabilità e la validità di un test sono popolazione-specifici[15] e la risposta del 2MWT alla riabilitazione è mancante, questo studio è stato creato per indagare l'affidabilità e la validità del 2MWT così come la sua sensibilità a cambiare a seguito del programma di riabilitazione polmonare.

Materiali e Metodi

Soggetti

Questo studio consiste nelle seguenti due parti: dapprima valutare l'affidabilità e la validità del 2MWT e, successivamente, valutare la sensibilità del 2MWT nella riabilitazione polmonare. Quarantasette pazienti con BPCO sono stati reclutati come pazienti ambulatoriali e in lista d'attesa per un programma di riabilitazione polmonare nell'Haven Hope Hospital. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: (1) BPCO moderato-grave; (2) condizione di stabilità in assenza di un'esacerbazione acuta un mese prima o durante lo studio; (3) nessun cambiamento della terapia durante lo studio; e (4) nessuna indicazione all'ossigeno-terapia a lungo termine. I criteri di esclusione sono stati i seguenti: demenza, concomitante infarto, malattie che peggiorano la mobilità e condizioni mediche che sono ritenute controindicate all'esercizio in accordo con le linee guida dell'American Thoracic Society (ATS).[16,17] Dopo aver completato la raccolta dei dati per la prima parte dello studio, 15 di questi pazienti hanno aggiunto un programma intensivo di riabilitazione polmonare di 5 settimane e sono stati reclutati nella seconda parte di studio. Il programma consisteva in componenti di esercizi educazionali ed aerobici così come componenti di rilassamento e livelli di abilità nelle attività quotidiane in ogni sessione. I pazienti hanno frequentato l'ospedale 3 giorni a settimana (dalle 9,00 alle 15,00). La strategia di allenamento e l'intensità sono state scelte individualmente secondo i risultati e le abilità dei pazienti. A tutti i pazienti è stato chiesto di dare il consenso scritto. Lo studio è stato approvato dai comitati etici di ricerca del Haven Hope Hospital e dell'Università di Chester.

*Dal Dipartimento di Fisioterapia (Ms. Leung), Unità di Cure Polmonari e Palliative (Drs. K.K. Chan e K.S. Chan), Haven Hope Hospital, Hong Kong; e Centro di Scienza dell'Esercizio e Nutrizione (Dr. Sykes), Università di Chester, Chester, Regno Unito.

Il Signor Leung e i Dottori K.K. Chan, Sykes e K.S. Chan non hanno conflitti d'interesse finanziari o potenziali d'altro genere.

Manoscritto ricevuto il 24 agosto 2005; revisione accettata il 26 gennaio 2006.

Corrispondenza: K.S. Chan, MB BS, FCCP, Haven of Hope Hospital, Pulmonary and Palliative Care Unit, Tseung Kwan O, Hong Kong 852; e-mail: chanks@ha.org.hk

(CHEST 2006; 130:119-125)

Disegno dello studi

È stato scelto un disegno di studio prospettico di correlazione. Sono stati raccolti dati demografici ed antropomorfici (l'età, il sesso, il peso, l'altezza, l'indice di massa corporea [BMI] e la forza di presa della mano dominante). Sono stati effettuati in ordine casuale durante un periodo di cinque giorni due test del cammino (quello dei 2MWT e quello dei 6MWT), un test di funzionalità polmonare ed un test di esercizio cardiopolmonare (CPET) massimale su un cicloergometro. Il 2MWT è stato ripetuto tre volte per esaminare la sua affidabilità. I risultati del 2MWT sono stati correlati con quelli dei 6MWT e del CPET (cioè, il $\dot{V}O_2$max, il $\dot{V}O_2$max/Kg e la massima capacità di lavoro [Wmax]) per valutarne la validità. Per la valutazione della sensibilità, il 2MWT ed il 6MWT sono stati realizzati all'inizio ed alla fine del programma di riabilitazione polmonare per confrontare i risultati.

Metodi

Valutazioni demografiche ed antropomorfiche: Sono stati registrati il peso (in Kg), l'altezza (in metri) ed il BMI (in Kg/m^2).

Valutazione funzionalità polmonare: Sono state registrate le funzionalità polmonari (Sistemi Diagnostici Polmonari PF/DX; Medical Graphics Corp; St. Paul, MN). L'FVC ed il FEV_1 sono stati determinati con tre prove ed i valori di FVC e di FEV_1 rispondevano ai criteri di riproducibilità ed accettabilità in accordo con i criteri dell'ATS.[18] I volumi polmonari, inclusi il volume residuo e la capacità polmonare totale, sono stati misurati con un pletismografo e la capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio è stata misurata con la tecnica del respiro singolo.[19] Sono stati usati per l'analisi valori assoluti[20,21] e percentuali rispetto ai valori predetti.

2MWT: Questo test è stato somministrato secondo il protocollo descritto da Guyatt e coll.[10] Ai soggetti è stato chiesto di camminare come potevano in 2 minuti, avanti ed indietro lungo un corridoio di lunghezza nota, di 30 m, al coperto. Ai soggetti è stato permesso di fermarsi durante il periodo di tempo di 2 minuti e non è stato dato alcun incoraggiamento durante il test. Immediatamente prima e dopo il test del cammino sono stati misurati la saturazione di ossigeno arteriosa (SaO_2) e la frequenza cardiaca (HR) mediante pulsossimetro (Oxypleth; Novametrix; Wallingford, CT), la quantità della dispnea percepita (RPD) e la misura dello sforzo percepito (RPE), mediante scale di Borg modificate, ed è stata anche esaminata la riserva respiratoria (RR). Nessuno poteva parlare durante le prove. È stata registrata la distanza percorsa (in metri).

Per controllare gli effetti di apprendimento e l'effetto pratico, ai soggetti è stato permesso di effettuare un test di esercitazione un giorno prima del giorno della prova. Nel condurre gli attuali test, ad ogni soggetto è stato chiesto di compiere tre 2MWT con un adeguato riposo di 20 circa minuti tra le prove. Tutti i parametri (SaO_2, HR, RPD, RPE e RR) dovevano ritornare ai livelli basali prima che il paziente iniziasse un'altra prova. La distanza più lunga percorsa è stata usata per l'analisi della validità e della sensibilità.

6MWT: Il test è stato condotto secondo le linee guida ATS.[16] I pazienti camminavano avanti ed indietro al loro proprio ritmo lungo un corridoio, tentando di completare quanto più percorso possibile in 6 minuti. Ai soggetti è stato permesso di procedere lentamente, di fermarsi e di riposarsi se necessario, ma sono stati istruiti a riprendere a camminare il più velocemente possibile. Frasi standard di incoraggiamento sono date ogni minuto durante la prova. È stata registrata la distanza percorsa in metri. Due prove sono state effettuate con un adeguato recupero tra esse e la distanza più lunga percorsa è stata usata per l'analisi. Prima ed immediatamente dopo il test sono stati monitorati: SaO_2, HR, RPD, RPE e RR.

CPET: Un test massimale di esercizio è stato effettuato dal paziente sotto la supervisione di uno pneumologo e di un tecnico qualificato. Un protocollo di esercizio standardizzato è stato condotto usando un cicloergometro calibrato, con freno elettronico secondo le linee guida dell'ATS/American College (modello CPE/DCE; Corp Graphics Corp).[17] I dati funzionali e metabolici sono stati misurati da fermo e durante la prova. Sono stati misurati, ad intervalli di 30 secondi, i gas espirati, la ventilazione minuto, il pattern del respiro, il consumo di ossigeno, la produzione di CO_2. Con un pulsossimetro sono stati monitorizzati continuamente e registrati ogni minuto SaO_2 e HR. L'attività dell'ECG è stata monitorizzata continuamente e la pressione arteriosa è stata registrata ogni 2 minuti. Ai pazienti è stato chiesto di quantificare la dispnea percepita e lo sforzo assegnando un punteggio su una scala di Borg modificata di 10 punti all'inizio ed alla fine del test. Il Wmax (misurato in Watt) è stato definito come il livello di lavoro più alto raggiunto ed il $\dot{V}O_2$max (misurato in mL/min e mL/Kg/min) è stato definito come il consumo di ossigeno più alto realizzato durante il massimo sforzo per un test di esercizio incrementale.[22]

Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando un pacchetto software statistico (SPSS, versione 11.5; SPSS; Chicago, IL), fatta eccezione che per il Bland-Altman plot (MedCalc; Mariakerke, Belgio). I dati sono stati verificati per una distribuzione normale, e sono state calcolate le medie ± DS. I risultati delle stime di Borg sono stati analizzati con test adatti non parametrici. Un valore di $p \leq 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Un test di Bonferroni è stato effettuato se indicato per l'analisi. L'affidabilità del 2MWT è stata determinata dal metodo di correlazione intraclasse (modello caso-effetto a due vie) e dai metodi descritti da Bland ed Altman.[23] Sono stati usati il test di correlazione di Pearson per analizzare le relazioni tra il 2MWT ed il 6MWT, il $\dot{V}O_2$max, il $\dot{V}O_2$max per unità di peso corporeo ($\dot{V}O_2$max/kg) ed il Wmax, rispettivamente. L'interpretazione della forza delle correlazioni è stata basata su uno schema di classificazione usato da Cohen e Holiday.[24] Il t test per dati appaiati sono stati usati per stimare l'effetto della riabilitazione polmonare sulla capacità di esercizio. La misura dell'effetto (la media variata/DS dei punteggi basali) e la risposta media standardizzata (la media variata/DS dei punteggi di variazione) sono stati calcolati per valutare la sensibilità interna dei test del cammino (caratterizzando l'abilità di una misura a cambiare oltre un intervallo di tempo prespecificato). Valori di 0,20, 0,50 e ≥ 0,80, rispettivamente, sono stati proposti per rappresentare una piccola, una moderata ed una grande sensibilità.[25] È stata condotta un'analisi di correlazione tra le diverse distanze percorse, nel 2MWT e nel 6MWT, per valutare la sensibilità esterna del 2MWT (riflettendo l'estensione del cambiamento in una misura relativa ad un cambiamento corrispondente rispetto ad una misura di riferimento dello status clinico o di salute).

RISULTATI

Dei 47 soggetti che furono arruolati inizialmente allo studio, due soggetti abbandonarono lo studio perché avevano avuto riacutizzazioni durante tale periodo. Nelle Tabelle 1 e 2 vengono mostrati i dati demografici ed antropomorfici, le prove di funzionalità polmonare ed i risultati del test da sforzo. Hanno completato lo studio 45 soggetti (37 uomini e 8 donne; età media, 71,8 ± 8,3 anni; FEV_1 medio:

Tabella 1—*Dati demografici, antropomorfici e funzionalità polmonare**

Variabili (n = 45)	Valori
Età, anni	71,8 ± 8,3
Peso, kg	54,1 ± 10,6
Altezza, m	1,62 ± 0,08
BMI, kg/m^2	20,76 ± 3,97
FVC, L	2,01 ± 0,48 (71,6 ± 11,5)
FEV_1, L	0,88 ± 0,27 (41,9 ± 13,0)
Rapporto FEV_1/FVC, %	44,8 ± 11,2
RV, L	4,98 ± 2,14 (217,8 ± 88,0)
TLC, L	7,07 ± 2,40 (130,3 ± 37,3)
DLCO, mL/min/mm Hg	7,58 ± 3,73 (37,1 ± 16,2)

*I valori sono espressi come medie ± DS (% del predetto). RV = volume residuo; TLC = capacità polmonare totale; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio.

41,9 ± 13,0% del predetto). Si sono registrati aumenti significativi nel RPD e nel RPE dopo la riabilitazione polmonare sia per il 2MWT sia per il 6MWT. Le grandezze di RPD e RPE erano comparabili con quelli di altri studi. Piccole, ma significative differenze alla fine del test RPE tra il 2MWT ed il 6MWT hanno indicato che il 6MWT è stato più faticoso da realizzare rispetto al 2MWT (RPE medio nel 2MWT, 3,0 ± 2,0; RPE medio nel 6MWT, 3,3 ± 0,3; $p < 0,05$).

Test per l'affidabilità

Le distanze medie percorse durante i tre 2MWT erano di 129,5 ± 28,7, 129,8 ± 28,8 e 130,3 ± 28,7 m, rispettivamente (Tabella 3). L'alto coefficiente di correlazione intraclasse ($R = 0,9994$; $p < 0,05$) ha indicato che le misurazioni ripetute erano estremamente correlate, confermando, di conseguenza, la sua alta affidabilità.

Tabella 2—*Risultati del test da sforzo*

Variabili (n = 45)	Media (DS)
2MWT, m	130,8 (28,8)
RPD	
pre-2MWT	0,1 (0,4)
post-2MWT	3,0 (2,2)
RPE	
pre-2MWT	0,2 (0,4)
post-2MWT	3,0 (2,0)
6MWT, m	365,4 (91,9)
RPD	
pre-6MWT	0,2 (0,6)
post-6MWT	3,3 (2,1)
RPE	
pre-6MWT	0,2 (0,6)
post-6MWT)	3,3 (0,3)
$\dot{V}O_2$max, mL/min	541,39 (183,91)
$\dot{V}O_2$max/kg, mL/kg/min	9,91 (2,63)
Wmax, W	33,07 (14,45)

Tabella 3—*Distanza percorsa nelle tre prove del 2MWT e coefficiente di correlazione intraclasse delle tre prove**

Variabili (n = 45)	Medie (DS)
2MWT	
Trial 1	129,5 (28,7)
Trial 2	129,8 (28,8)
Trial 3	130,3 (28,7)
ICC	0,9994

*ICC = coefficiente di correlazione intraclasse.

Le differenze medie fra le prove sono illustrate nelle Figure 1, 2, 3. Gli incrementi medi sono stati da 0,3 a 0,8 m con limiti di conformità al 95% dell'intervallo di confidenza che varia da –3,1 a 4,6 m. Queste sono variazioni molto piccole comparate con le distanze medie del 2MWT. Perciò, noi possiamo concludere che l'affidabilità del 2MWT in termini di limiti di conformità era alta.

Test per la validità

Le correlazioni tra il 2MWT e le misure diverse di capacità di esercizio (6MWT, $\dot{V}O_2$max, $\dot{V}O_2$max/kg e Wmax) sono mostrate nella Tabella 4. Siccome sono state condotte quattro prove statistiche, è stato effettuato un test di Bonferroni per minimizzare l'errore di tipo 1. Perciò, il livello di significatività è stato fissato a 0,0125 (0,05/4).

La Tabella 4 illustra le correlazioni significative trovate rispettivamente tra il 2MWT ed il 6MWT, il $\dot{V}O_2$max e il $\dot{V}O_2$max/kg ($p < 0,0125$). Una correlazione molto alta è stata trovata tra il 2MWT ed il 6MWT ($r = 0,937$), mentre sono state trovate correlazioni modeste tra il 2MWT ed il $\dot{V}O_2$max ($r = 0,454$), il 2MWT ed il $\dot{V}O_2$max/kg ($r = 0,555$).

Sensibilità

La seconda parte di questo studio ha analizzato la sensibilità del 2MWT come una misura di cambiamento a seguito di un programma di riabilitazione polmonare di 5 settimane. Dei 15 soggetti arruolati in questo programma, 3 soggetti sono usciti a causa di scarsa motivazione e 3 soggetti si sono fermati perché hanno avuto una riacutizzazione. Perciò, sono stati usati nell'analisi i dati per nove soggetti (età media: 74 ± 8,7 anni; FEV_1 medio: 0,94 ± 0,29 L e 42,4 ± 12,1% del predetto) (Tabella 5). Ci sono stati miglioramenti significativi nel 2MWT e nel 6MWT dopo la riabilitazione polmonare (2MWT: 17,2 ± 13,8 m; 6MWT: 60,6 ± 35,5 m; $p < 0,01$). La misurazione dell'effetto del 2MWT era più grande rispetto
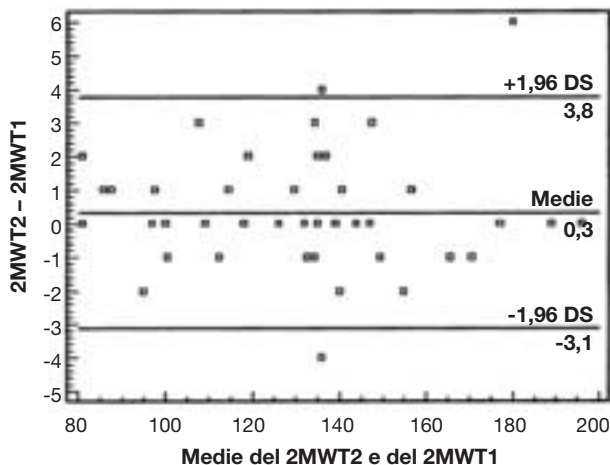
FIGURA 1. Differenze nei risultati tra le prove 1 e 2 del 2MWT.

FIGURA 3. Differenze nei risultati tra le prove 1 e 3 del 2MWT.

a quella del 6MWT. Una grande sensibilità alla riabilitazione polmonare è stata trovata per il 2MWT ed il 6MWT, come indicato dalle risposte medie standardizzate (2MWT: 1,25; 6MWT: 1,70). Un'analisi di correlazione tra le variazioni medie del 2MWT e del 6MWT ha mostrato un coefficiente alto di correlazione ($r = 0{,}70$; $p < 0{,}05$) che ha indicato che la sensibilità esterna del 2MWT era buona.

DISCUSSIONE

L'affidabilità è una proprietà di misurazione fondamentale che è relativamente facile determinare ed è quantificata in termini di grado di consistenza e ripetitibilità quando propriamente somministrata in circostanze simili per specifica popolazione.[15] Questo studio ha dimostrato che con questo gruppo dei pazienti con BPCO, la distanza percorsa nelle tre prove nel 2MWT era estremamente riproducibile.

FIGURA 2. Differenze nei risultati tra le prove 2 e 3 del 2MWT.

Questo era diverso dai risultati di altri studi[26,27] nei quali si registravano miglioramenti significativi in prove successive. Nello studio di Larson e coll.,[26] i miglioramenti probabilmente erano dovuti ad effetto apprendimento in quanto i soggetti ricordavano la performance ed erano incoraggiati di più attraverso indicazioni esterne. Si sa che la capacità motoria è un risultato di pratica ed esperimenti.[28] Tuttavia, in questo studio l'effetto apprendimento è stato minimizzato da una camminata effettuata prima che fossero condotte le prove attuali e che le procedure furono standardizzate.

Nello studio di O'Reilly et al.,[27] vi era una significativa variazione media del 9,1% nella distanza percorsa quando i test sono stati compiuti separatamente in 2 settimane. Nello studio di Eiser e coll.,[11] sono state trovate differenze significative nella distanza media percorsa fra test condotti in 3 giorni di settimane consecutive. La differenza è stata causata dalle variazioni delle condizioni delle vie aeree in questi pazienti con BPCO, dal momento che una variabilità giornaliera nei risultati della spirometria era presente anche nei pazienti con BPCO stabile.[2] In questo studio, era presente solo una piccola variazione tra le prove dal momento che l'effetto causato dalla variabilità della funzionalità polmonare è stato

Tabella 4—*Correlazioni tra il 2MWT e le differenti misure di capacità di esercizio**

Variabili	Valore di r	Valore di p
6MWT, m	0,937*	0,000
$\dot{V}O_2$max, mL/min	0,454*	0,002
$\dot{V}O_2$max/kg, mL/kg/min	0,555*	0,000
Wmax, W	0,319	0,035

*Significatività statistica.

Tabella 5—*Il 2MWT ed il 6MWT prima e dopo la riabilitazione**

Variabili	Pre-PRP, m		Post-PRP, m		Differenza media, m		Test t per dati appaiati	Effetto	SRM
	Medie	DS	Medie	DS	Medie	DS			
2MWT	118,1	28,4	135,3	30,3	17,2	13,8	0,006	0,61	1,25
6MWT	323,8	114,8	384,3	96,5	60,6	35,5	0,001	0,53	1,70

**Differenza media = differenza media tra le distanze percorse nel test del cammino post-riabilitazione polmonare e pre-riabilitazione polmonare; SRM = risposta media standardizzata.

minimizzato poiché i test sono stati condotti nello stesso giorno durante un periodo di 1,5 ore.

Le significative correlazioni tra il 2MWT ed il 6MWT, il $\dot{V}O_2$max ed il $\dot{V}O_2$max/kg sostengono la validità del 2MWT come una misura della capacità di esercizio nei pazienti con BPCO moderato-grave. Come anticipato, la correlazione più forte è stata osservata tra il 2MWT ed il 6MWT, in quanto entrambi test del cammino ed i loro risultati sono concordanti con quelli di precedenti studi.[8,9] Le modeste, ma significative correlazioni osservate tra il 2MWT ed il $\dot{V}O_2$max ed il $\dot{V}O_2$max/kg sono state altrettanto simili a quelli degli studi precedenti.[9]

Quando si sono confrontate le correlazioni del 2MWT, del 6MWT e del 12MWT con il $\dot{V}O_2$max ed il $\dot{V}O_2$max/kg, i coefficienti di correlazione di Pearson per il 2MWT erano leggermente più bassi rispetto a quelli del 6MWT e del 12MWT ($\dot{V}O_2$max, 0,454 vs da 0,49 a 0,51; $\dot{V}O_2$max/kg, 0,555 vs da 0,65 a 0,67).[5,9] Questo dimostra il fatto che il 2MWT possa stimare perciò la capacità di esercizio in maniera accurata così come un test del cammino di durata più lunga.

Le distanze percorse in entrambi il 6MWT ed il 2MWT migliorano significativamente dopo riabilitazione polmonare. Questa scoperta ricorda quella riportata da Eiser e coll.[11] e cioè che il 2MWT è sensibile ai cambiamenti dopo la terapia con broncodilatatori. Il 6MWT, comunque, è più faticoso per pazienti con BPCO grave. Infatti, i pazienti con sintomi gravi possono non essere in grado di completare un 6MWT, rendendo i dati difficili da interpretare. In questo studio, il 2MWT affatica di meno rispetto al 6MWT così come dimostra la buona sensibilità nel cambiamento dopo un programma di riabilitazione polmonare di 5 settimane e può essere specialmente utile per questo gruppo di pazienti.

Questo studio ha dimostrato che il 2MWT è un metodo affidabile, valido e sensibile per lo studio della capacità di esercizio nei pazienti con BPCO moderato-grave. Occorre, comunque, considerare molti fattori quando si usa questo test. Questo test può essere solamente valido per persone che hanno limitazione all'esercizio moderato-grave. La breve durata del test del cammino non può descrivere adeguatamente la funzionalità cardiopolmonare in pazienti che hanno una malattia cardiopolmonare e l'effetto soglia può limitare la valutazione dell'efficacia di un intervento. Inoltre, a causa della sua breve durata, l'importanza del miglioramento a seguito di un intervento sarà piccola e forse difficile da interpretare. Si raccomandano ulteriori studi per scoprire le minime differenze cliniche.

Dal momento che il test del cammino usa un protocollo di automisurazione, i risultati possono essere falsati dall'effetto apprendimento e dalla motivazione. Si dovrebbe considerare che passeggiate e procedure standardizzate dovrebbero produrre risultati riproducibili e confrontabili. Un test del cammino offre solamente una misura della distanza percorsa. Comunque, quando la deambulazione è compromessa ed è considerata un'inabilità in relazione alla deambulazione indipendente, abbiamo bisogno di descrivere e comparare con le richieste funzionali e realistiche del vivere quotidiano in comunità i parametri qualitativi (l'equilibrio dinamico sufficiente per essere sicuri di prevenire cadute) ed i parametri quantitativi (la velocità e la distanza tollerate).

Il 6MWT si è mostrato[4,29] un eccellente predittore della morbilità e della mortalità nei pazienti con BPCO. Un ulteriore studio per indagare la capacità predittiva del 2MWT a tale riguardo può essere perciò degno di ricerca.

Conclusione

Questo studio ha dimostrato che il 2MWT è una prova affidabile, valida e sensibile per misurare la capacità di esercizio nei pazienti con BPCO moderato-grave. È pratico, semplice, rapido, facile da somministrare, ben tollerato da pazienti con sintomi di BPCO grave. Sono raccomandati ulteriori studi per estendere e convalidare le scoperte presentate.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano il Dott. Stephen Fallows per i suoi suggerimenti utili nello studio, il Sig. Raymond Tsang per il consiglio statistico ed il personale dell'Haven Hope Hospital per l'aiuto nell'ottenere i dati.

Bibliografia

1 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global initiative for Chronic Obstruction Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256–1276
2 Steel B. Timed walking test of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. J Cardiopulm Rehabil 1996; 16: 25–33
3 Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? J Chronic Dis 1985; 38:517–524
4 Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest 2001; 119:256–270
5 McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. BMJ 1976; 1:822–823
6 Lake FR, Henderson K, Briffa T, et al. Upper limb and lower limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. Chest 1990; 97:1077–1082
7 Singh NP, Despars JA, Stansbury DW, et al. Effects of buspirone on anxiety levels and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction and mild anxiety. Chest 1993; 103:800–804
8 Butland RJA, Pang J, Gross ER, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. BMJ 1982; 284:1607–1608
9 Bernstein ML, Despars JA, Singh NP, et al. Reanalysis of the 12-minute walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1994; 105:163–167
10 Guyatt G, Pugsley S, Sullivan M, et al. Effect of encouragement on walking test performance. Thorax 1984; 37:818–822
11 Eiser N, Willsher D, Dore CJ. Reliability, repeatability and sensitivity to change of externally and self-paced walking tests in COPD patients. Respir Med 2003; 97:407–414
12 Upton CJ, Tyrrell JC, Hiller EJ. Two minute walking distance in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1988; 63:1444–1448
13 Brooks D, Hunter JP, Parsons J, et al. Reliability of the two-minute walk test in individuals with transtibial amputation. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83:1562–1565
14 Connelly DM, Stevenson TJ, Vandervoort AA. Between- and within-rater reliability of walking tests in a frail elderly population. Physiother Can 1996; 48:47–51
15 McDowell I, Newell C. Measuring health: a guide to treating scales and questionnaires. New York, NY: Oxford University Press, 1987
16 American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111–117
17 American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:211–277
18 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107–1136
19 American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor); recommendations for a standard technique—1995 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:2185–2198
20 Zheng J, Zhong N. Normative values of pulmonary function testing in Chinese adults. Chinese Med J 2002; 115:50–54
21 Ayers LN, Ginsberg ML, Fein J, et al. Diffusing capacity specific diffusion capacity and interpretation of diffusion defects. West J Med 1975; 123:255–264
22 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999
23 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1:307–310
24 Cohen L, Holiday M. Practical statistics for students. London, UK: Paul Chapman Publishers, 1996
25 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. New York, NY: Academic Press, 1977
26 Larson JL, Covey MK, Vitalo CA, et al. Reliability and validity of the 12-minute distance walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nurs Res 1996; 45:203–210
27 O'Reilly JF, Shaylor JM, Fromings KM. The use of the 12 minute walking test in assessing the effect of oral steroid therapy in patients with chronic airways obstruction. Br J Dis 1982; 76:374–382
28 Schmidt RA. Motor control and learning. 2nd ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 1988
29 Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. Eur Respir J 2005; 26:630–636

Mediatori di infiammazione nell'espirato condensato di bambini con sindrome delle apnee ostruttive*

Aviv D. Goldbart, MD, MSc; Jyoti Krishna, MD; Richard C. Li, MD, PhD; Laura D. Serpero, PhD; David Gozal, MD, FCCP

Razionale: **L'infiammazione delle alte vie aeree è ora riconosciuta in adulti con sindrome delle apnee ostruttive (OSA) ma il ruolo degli eicosanoidi come i leucotrieni e le prostaglandine non è ancora chiaro.**
Obbiettivo: **Investigare se gli eicosanoidi sono misurabili nell'espirato condensato (EBC) e determinare se emergono differenze nel livello di questi mediatori infiammatori tra i bambini con e senza disturbi respiratori nel sonno (SDB)**
Metodi: **L'EBC è stato raccolto da 50 bambini con fenomeni di russamento sottoposti a polisonnografia notturna per sospetto di SDB e da 12 controlli sani senza fenomeni di russamento. I livelli di prostaglandina E_2 (PGE_2), leucotriene B_4 (LTB_4) e cisteinil-leucotrieni (cys-LT: leucotriene C_4 [LTC_4]/leucotriene D_4 [LTD_4]/leucotriene E_4 [LTE_4]) sono stati analizzati tramite test di immunoassorbenza enzimatica.**
Risultati: **I livelli di LTB_4 erano elevati in bambini con un indice apnea-ipopnea (AHI) > 5/h 8 (SDB; 97,6 ± 6,3 pg/mL) rispetto ai bambini con un AHI < 5/h (lieve SDB; 66,4 ± 19,1 pg/mL; $p < 0,01$) e ai controlli (27,8 ± 3,7 pg/mL; $p < 0,01$). Similmente, anche le concentrazioni di cys-LT (LTC_4/LTD_4/LTE_4) erano più elevate nei pazienti con SDB (45,1 ± 10,6 pg/mL) se confrontati coi pazienti con SDB lieve (27,6 ± 8,3 pg/mL, $p < 0,01$) e coi controlli (15,7 ± 7,6 pg/mL; $p < 0,01$). Di contro, non sono state osservate differenze nelle concentrazioni di PGE_2 tra i 3 gruppi.**
Conclusioni: **I mediatori infiammatori come i leucotrieni e le prostaglandine possono essere prontamente quantificati nell'EBC raccolto dalle alte vie aeree nei bambini. La concentrazione dei leucotrieni (LTB_4 e LTC_4/LTD_4/LTE_4) aumenta a seconda della gravità della malattia nel nostro gruppo di bambini e pertanto questa metodica potrebbe essere usata come uno strumento non-invasivo di valutazione clinica.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:30-35)

Parole chiave: adenoidi; eicosanoidi, infiammazione; leucotrieni; iperplasia linfoide; apnea del sonno; disturbi respiratori nel sonno; tonsillectomia e adenoidectomia; tonsille

Abbreviazioni: AHI = indice apnea-ipopnea; BMI = indice di massa corporea; cys-LT = cisteinil-leucotriene; EBC = espirato condensato; LTB_4 = leucotriene B_4; LTC_4 = leucotriene C_4; LTD_4 = leucotriene D_4; LTE_4 = leucotriene E_4; OSA = apnea ostruttiva del sonno; PGE_2 = prostaglandina E_2; SDB = disturbi respiratori nel sonno; SpO_2 = saturazione d'ossigeno misurata usando la pusossimetria; T&A = tonsillectomia e adenoidectomia

La sindrome delle apnee ostruttive (OSA) è una malattia comune nei pazienti pediatrici e colpisce dal 2 al 3% di tutta la popolazione infantile,[1] ed è frequentemente associata alla presenza di ipertrofia adenotonsillare.[2,3] Se non trattata, l'OSA può portare a serie morbilità, che colpiscono i sistemi cognitivo, neuro-comportamentale e cardiovascolare.[4,11] Nei pazienti adulti con OSA è presente infiammazione della mucosa nasale e orofaringea[12-14] e i livelli di proteina C reattiva, un marker di infiammazione sistemica, sono aumentati sia negli adulti[15] che nei bambini con OSA, e sono correlati con la gravità dei disturbi respiratori durante il sonno.[16] Più recentemente, sono stati raccomandati trattamenti antinfiammatori non chirurgici per i disordini respiratori nel sonno (SDB) nei bambini come alternativa alla tonsillectomia e all'adenoidectomia (T&A). Questo approccio era principalmente riservato a quei bambini con SDB non troppo grave da giustificare l'intervento chirurgico o per quelli con residui SDB

dopo T&A, e ha dato risultati promettenti in alcuni trial clinici in aperto non randomizzati.[17-20] Il nostro gruppo ha dimostrato che i recettori clonati 1 e 2 del cisteinil leucotriene (cys-LT)[21,22] sono altamente espressi nei tessuti adenoidali e tonsillari dei bambini con SDB.[19,23] L'esalato condensato (EBC) può essere facilmente ottenuto dai bambini[24] e può essere un mezzo diagnostico non invasivo e conveniente per esplorare il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della patologia delle vie aeree.[25,26] Sulla base di tali considerazioni, abbiamo esaminato la quantità relativa di leucotrieni e di prostaglandine nell'EBC dei bambini che russano con SDB. La nostra ipotesi è che in bambini con più grave SDB sono presenti aumentati livelli di infiammazione.

Materiali e Metodi

Pazienti

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Louisville, e il consenso informato è stato ottenuto dal rappresentante legale di ogni partecipante. Il consenso è stato ottenuto anche dai bambini se con più di 6 anni di età. I criteri di inclusione erano la presenza di russamento abituale (russamento dei bambini per più di 3 notti per settimana riferito dai genitori) e età da 6 a 16 anni. Inoltre, sono anche stati inclusi 12 bambini che erano stati sottoposti a polisonnografia per un altro studio. Criteri di esclusione includevano la presenza di anormalità cranio-facciali neuro-muscolari o genetiche; uso corrente o nei 6 mesi precedenti di montelukast; infezioni acute delle prime vie respiratorie; uso di corticosteroidi o antibiotici nelle 4 settimane precedenti lo studio e precedente T&A.

I pazienti sono stati reclutati e valutati durante la loro prima visita medica al Kosair Children's Hospital Sleep Medicine and Apnea Center. Ad ogni partecipante sono state richieste le seguenti informazioni: età e sesso, uso di farmaci (corticosteroidi [nasali, inalatori e sistemici], antistaminici, broncodilatatori, antibiotici e antileucotrienici) e presenza di comorbilità (asma, rinite allergica e altre allergie; deficit dell'attenzione e disturbi di iperattività; condizioni psichiatriche). Tutti i soggetti sono stati misurati (altezza e peso), quindi è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI, massa corporea/altezza^2) espresso come BMI relativo tramite la seguente formula: (BMI/BMI del 50esimo percentile per età e sesso) X 100, basato su curve percentili standardizzate. Bambini con BMI > 95% soddisfacevano i criteri per l'obesità.

Polisonnografia notturna

Tutti i bambini che hanno partecipato allo studio sono stati sottoposti a polisonnografia notturna. Gli studi sul sonno sono stati fatti in una stanza apposita, buia e quieta nel laboratorio del sonno presso il Kosair Children's Hospital.

Una descrizione dettagliata e tutti gli aspetti tecnici delle registrazioni polisonnografiche sono descritte in dettaglio da un'altra parte.[19] L'analisi del polisonnogramma è stata eseguita tramite tecniche standard. Brevemente, lo stadio del sonno è stato valutato usando criteri standard.[27] L'indice delle apnee ostruttive-ipopnee (AHI) è stato definito come il numero di apnee e ipopnee per ora di sonno totale, e l'apnea ostruttiva è stata definita come l'assenza di flusso aereo con presenza di movimento della parete toracica e addominale per una durata di almeno 2 cicli respiratori. L'ipopnea è stata definita come una riduzione del flusso nasale ≥ 50% con una corrispondente riduzione della saturazione dell'O_2 misurata tramite pulsossimetro (SpO_2) ≥ 4% e/o risvegli. Sono state determinate la SpO_2 media insieme alla SpO_2 nadir. I risvegli sono stati definiti come raccomandato dalla relazione della task force dell'America Sleep Disorders Association[28] e includono risvegli spontanei, indotti dal tecnico e collegati alla respirazione (che si verificano immediatamente dopo un'apnea, ipopnea o russamento). I risvegli sono stati definiti come numero totale di risvegli per ora di sonno.

Raccolta EBC

L'EBC è stato raccolto nei bambini che soddisfacevano i criteri d'inclusione ed esclusione e sottoposti a polisonnografia notturna. L'aria nasale espirata è stata raccolta in un tempo tra 15 e 20 minuti tramite un metodo artigianale derivato da quello di Griese e coll.[29] Per la raccolta, è stata usata una pompa a pressione negativa costante ad alte prestazioni collegata ad una camera fredda (–5°C) e ad una maschera nasale circondata sulla superficie esterna da schiuma morbida per evitare perdite (Figura 1). Il bambino rimaneva seduto per tutto il periodo di raccolta. Dopo aver pulito il naso con acqua fredda, una lieve suzione negativa (da 3 a 5 mm Hg) veniva esercitata all'estremità libera dei tubi a livello degli orifizi nasali. Ai bambini veniva chiesto di
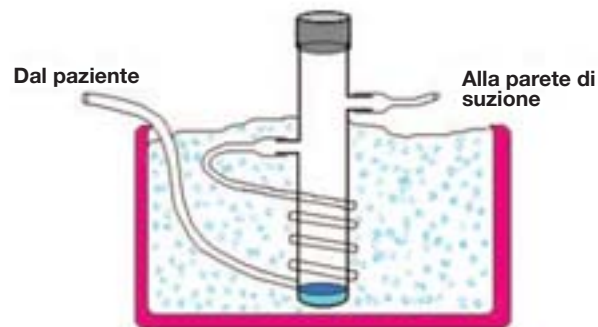
FIGURA 1. Disegno schematico del metodo artigianale (modificato da Griese et al.[29]) usato per la raccolta dell'EBC dalle alte vie aeree nei bambini.

*Dal Kosair Children's Hospital Research Institute (Drs. Goldbart, Li, and Serpero), Department of Pediatrics (Dr. Krishna), Division of Sleep Medicine, and Department of Pharmacology and Toxicology (Dr. Gozal), University of Louisville, Louisville, KY.
Il Dr. Gonzal è supportato dal finanziamento HL-65270 dei National Institutes of Health grant HL-65270, dalla The Children's Foundation Endowment for Sleep Research e dal Commonwealth of Kentucky Challenge for Excellence Trust Fund.
I Drs. Goldbart e Krishna hanno contribuito in maniera equivalente a questo lavoro.
Manoscritto ricevuto il 22 luglio 2005; revisione accettata il 17 gennaio 2006.
Gli autori non hanno conflitti d'interesse da dichiarare in relazione a questo lavoro. Il Dott. Gonzal fa parte dei relatori nazionali della Merck.

Corrispondenza: David Gozal, MD, FCCP; Kosair Children's Hospital Research Institute, University of Louisville, 570 South Preston St, Suite 321, Louisville, KY 40202; e-mail: david.gozal@louisville.edu
(CHEST 2006; 130:143-148)

respirare normalmente per tutto il periodo della raccolta mentre guardavano la televisione. L'EBC veniva raccolto in provette criogene (2 provette per paziente, ognuna contenente circa 1 mL senza aggiunta di nessun diluente). I campioni venivano immediatamente messi in ghiaccio e poi in congelatore a –80°C e lì conservati. I campioni qui riportati sono stati raccolti in un periodo di 4 mesi e poi analizzati.

Analisi per i maker infiammatori

Tutti gli EBC raccolti (da 50 su 56 bambini russanti e 12 su 12 bambini non-russanti) sono stati analizzati per i livelli di cys-LT (leucotriene C_4 [LTC_4]/leucotriene D_4 [LTD_4]/leucotriene E_4 [LTE_4]), leucotriene B_4 (LTB_4) e prostaglandina E_2 (PGE_2) tramite kit di immunoassorbenza enzimatica disponibili in commercio: LTC_4/LTD_4/LTE_4 (Cayman Chemical; Ann Arbor MI), LTB_4 (Amersham Biosciences; Piscataway NJ) e PGE_2 (Cayman Chemical). I campioni sono stati processati in duplicato e saggiati in almeno 2 diluzioni e i risultati di assorbenza sono stati analizzati con una curva a 4 parametri logistici. La variabilità intra ed interanalisi per LTB_4, LTC_4/LTD_4/LTE_4 e PGE_2 era < 10%. La specificità di LTB_4, LTC_4/LTD_4/LTE_4 e PGE_2 era del 100% (tranne per LTE_4, dov'era del 67%). I limiti di rilevamento dell'analisi erano di 6,2 pg/mL per LTB_4, 7,8 pg/mL per LTC_4/LTD_4/LTE_4 e 2 pg/mL per PGE_2. Da notare come durante le prime fasi del progetto quattro set di campioni sono stati analizzato 3 volte in un periodo di 7 giorni, 1 mese e 6 mesi dal momento della raccolta, e i valori per ogni campione erano entro < 10% l'uno con l'altro.

Analisi statistica

I risultati sono stati presentati come media ± DS tranne quando specificato. Tutte le analisi sono state condotte tramite un software statistico (SPSS; versione 11.5; Chicago. IL). Il confronto dei gruppi è stato fatto con t-test indipendenti o analisi della varianza seguite da confronti *post hoc*, con i valori p corretti per varianze ineguali quando appropriato (test Levene per l'uguaglianza delle varianze) o l'analisi del χ^2 tramite il test esatto di Fisher (risultati dicotomi). Un valore di p a due code < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

L'EBC è stato raccolto in 53 su 56 bambini. 3 bambini avevano accettato di partecipare, ma è stato raccolto un volume insufficiente di EBC. I rimanenti 3 bambini si sono rifiutati di partecipare. Dei 50 bambini la cui quantità di EBC risultava idonea, la polisonnografia notturna ha rivelato che 29 bambini aveva un AHI < 5/h di sonno (SDB lieve) e 21 bambini aveva un AHI > 5/h (SDB). Per questi sottogruppi, l'età (9,6 ± 2,9 vs 10,3 ± 2,7 anni) e il sesso (maschi, rispettivamente 58% vs 57% del totale) risultavano simili. Comunque, il BMI era significativamente più elevato nel gruppo con AHI > 28,6 ± 10,1 kg/m^2 vs 21,6 ± 6,0 kg/m^2; p = 0,003. L'età media dei 12 bambini di controllo era leggermente più bassa (7,1 ± 1,6 anni) ma sia il sesso (58% maschi) che il BMI (20,8 ± 2,3 kg/m^2) erano simili ai bambini con SDB lieve. Nella Tabella 1 sono riportate le informazioni riguardanti comorbilità come asma, rinite allergica, deficit dell'attenzione, iperattività ed altri disturbi psichiatrici, così come l'uso di farmaci. Non sono state osservate differenze tra i 3 gruppi riguardo alle comorbilità e all'uso di farmaci, eccetto per un leggero aumento della prevalenza di rinite allergica tra i controlli (Tabella 1). Nessuno dei soggetti aveva mai usato corticosteroidi o anti-leucotrienici.

Tabella 1—*Caratteristiche dei 3 gruppi di soggetti***

Caratteristiche	Controlli	SDB Lieve	SDB
Età, aa	7,1 ± 1,6	9,6 ± 2,9	10,3 ± 2,7
Maschi	58	58	57
BMI, kg/m^2	20,8 ± 2,3	21,6 ± 6,0	28,6 ± 10,1
Deficit dell'attenzione e iperattività (n = 13)	38	31	31
Asma (n = 7)	28	28	44
Rinite allergica (n = 12)	50	16	34
Disturbi psichiatrici (n = 7)	44	28	28
Uso di Beta-2 Agonisti (n = 5)	20	60	20
Antistaminici (n = 3)	33	33	33

*I dati sono presentati come media ± DS o %.

Le analisi di immunoassorbenza enzimatica hanno rilevato nel gruppo di soggetti con SDB livelli più elevati sia di LTB_4 che di LTC_4/LTD_4/LTE_4, se confrontati col gruppo con lieve SDB (AHI < 5/h), che a sua volta presentava livelli più alti rispetto ai controlli (p < 0,01 per tutti i confronti). Infatti, i pazienti con SDB avevano concentrazioni più alte di LTC_4/LTD_4/LTE_4 (45,1 ± 10,6 pg/mL) se confrontati coi pazienti con SDB lieve (27,6 ± 8,3 pg/mL, p < 0,01; Figura 2, *in alto a sinistra, A*) e coi controlli (15,7 ± 7,6 pg/mL; p < 0,01). Allo stesso modo, sono state trovate concentrazioni più alte di LTB_4 in bambini con SDB in un modo dose-dipendente (97,6 ± 6,3 pg/mL nel gruppo SDB vs. 66,4 ± 3,6 pg/mL nel gruppo SDB lieve, e 27,8 ± 3,7 pg/mL nei controlli; p < 0,01, Figura 2 *in alto a destra, B*). Di contro, non sono state osservate differenze nelle concentrazioni di PGE^2 tra i 3 gruppi (Figura 2, *in basso, C*).

Discussione

Questo studio ha valutato la presenza e la varianza dei marker infiammatori nell'EBC in bambini con fenomeni di russamento sottoposti a studi del sonno per sospetta SDB. Mentre i livelli di PGE_2 erano simili nei pazienti con lieve e medio-grave SDB e nei controlli, le concentrazioni nell'EBC di leucotrieni sono risultate più alte nei bambini con SDB più grave, suggerendo la presenza di aumentata infiammazione nelle alte vie respiratorie dei bambini in relazione alla gravità e alla frequenza degli episodi di ostruzione delle vie aeree durante il sonno. L'EBC è
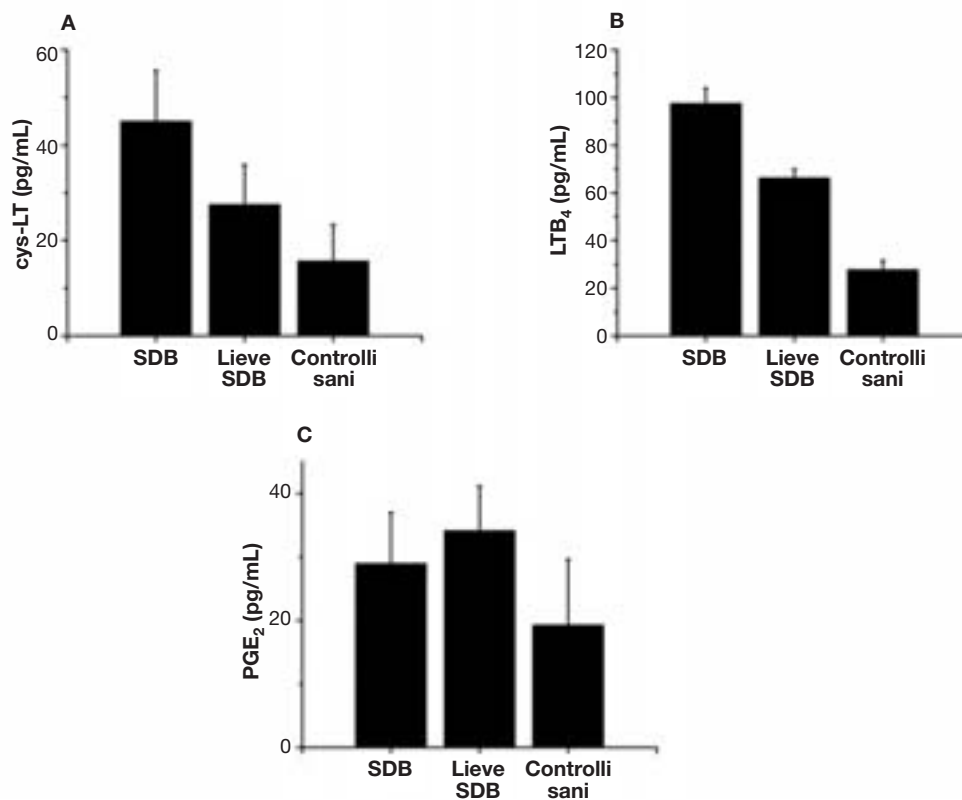
FIGURA 2. *In alto a sinistra, A:* livelli di cys-LT ($LTC_4/LTD_4/LTE_4$) nell'EBC ottenuto da bambini con SDB, con lieve SDB e controlli sani (SDB vs. lieve SDB vs. controlli, $p < 0,01$). *In alto a destra, B*: livelli di LTB_4 nell'EBC ottenuto da controlli con SDB, lieve SDB e controlli sani (SDB vs. lieve SDB vs controlli, $p < 0,01$). *In basso, C:* livelli di PGE_2 nell'EBC ottenuto da bambini con SDB, con lieve SDB e controlli sani.

stato facilmente raccolto nei bambini anche di 6 anni, suggerendo quindi che questa metodica non invasiva possa fornire un mezzo di valutazione non invasivo dell'infiammazione delle alte vie aeree nella popolazione pediatrica. La nostra esperienza è compatibile con quella di uno studio[30] con bambini, da cui l'EBC è stato facilmente ottenuto anche a 4 anni di età ed è risultato utile come mezzo non-invasivo per accertare l'infiammazione polmonare in questo giovane gruppo di pazienti.[31] Non abbiamo però trovato in letteratura dati su misurazioni dei livelli di leucotrieni nell'EBC di adulti o bambini con SDB, cosicché non sono possibili confronti tra i nostri dati e quelli di altri. Da notare che diversi gruppi hanno esaminato la concentrazione di leucotrieni in adulti con altre malattie respiratorie infiammatorie come fibrosi cistica,[32] asma[33] e BPCO durante riacutizzazioni, e hanno trovato tali concentrazioni elevate se confrontate ai controlli o durante i periodi di maggiore malattia.[34] Livelli aumentati di leucotrieni sono stati anche riportati nell'EBC di bambini asmatici[35,36] e tali livelli si abbassavano dopo terapia corticosteroidea.[37]

Il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi delle SDB nei bambini sta diventando sempre più chiaro nell'ultimo decennio. L'infiammazione sistemica, rappresentata dagli aumentati livelli della proteina C reattiva, è stata rilevata nel siero di pazienti adulti[15] e di bambini con SDB, e correlata col grado di gravità della patologia.[16] In più, l'infiammazione locale delle alte vie respiratorie è stata adesso descritta in adulti con SDB,[12-14] e tali cambiamenti infiammatori sono stati associati ad un alterato innervamento della mucosa delle alte vie aeree e ad una ridotta funzionalità muscolare dilatatoria delle prime vie respiratorie in adulti con SDB.[38,39] Pertanto, i processi infiammatori sembrano essere un elemento intrinseco costitutivo della patogenesi e delle disfunzioni delle alte vie aeree nelle SDB.[40]

Da notare come un'attenta analisi dei potenziali fattori confondenti tra i nostri pazienti come atopia, riniti, asma e precedenti allergie suggerisce che le concentrazioni di leucotrieni nell'EBC sono aumentate nei SDB pediatrici, indipendentemente da questi fattori confondenti. È anche importante enfatizzare che non è possibile escludere una contaminazione nell'EBC dalle basse vie aeree usando il nostro metodo di raccolta, e perciò bisognerebbe considerare

i nostri campioni EBC come di maggiore espressione delle vie aeree alte rispetto alle basse invece che di esclusiva espressione delle alte vie aeree.

Abbiamo precedentemente riportato che elevate concentrazioni di leucotrieni erano presenti nel tessuto adenotonsillare di bambini con SDB sottoposti a T&A.[19] Questo studio espandetali dati e mostra che l'innalzamento dei valori di leucotrieni nelle alte vie aeree nei bambini con SDB può essere identificato nei bambini con fenomeni di russamento, e particolarmente quando il loro SDB è di sufficiente gravità da giustificare un intervento T&A. Diversamente da altre condizioni di infiammazione delle vie respiratorie,[41] non abbiamo rilevato nessun aumento dei livelli di prostaglandine nell'EBC di bambini con SDB. Mentre non possiamo dedurre gli esatti meccanismi patogenetici sottostanti all'attivazione e all'amplificazione dei processi infiammatori nelle alte vie aeree dei bambini con fenomeni di russamento, e in particolare di quelli che richiedono trattamento per SDB, l'aumento dell'espressione dei leucotrieni può riflettere l'attivazione di sottopopolazioni selettive di cellule infiammatorie (come neutrofili o altre cellule infiammatorie mieloperossidasi positive)[19] che migrano verso questi siti di infiammazione o sono state up-regolate dalle locali citochine in questi siti infiammatori (cioé tonsille ed adenoidi). Infatti, i neutrofili possono migrare nei tessuti tonsillari,[42] esprimono il recettore 1 cys-LT[19] e perciò possono avere un ruolo, come in altre condizioni tra cui l'asma,[43] nella proliferazione del tessuto linfo-adenoideo o nell'aumentata collassabilità delle alte vie aeree associata con SDB nei bambini.[44] Mentre abbiamo in precedenza mostrato che l'antagonista del recettore 1 cys-LT è di beneficio nella gestione dei bambini con lieve SDB,[19] il fatto che sia LTB_4 che cys-LT sono aumentati nell'EBC dei bambini con più grave SDB fa sorgere la possibilità di usare un inibitore della 5-lipossigenasi per trattare questa condizione, visto che così sarebbe inibita la sintesi sia del LTB_4 che dei cys-LT.

Da notare come le differenze nel BMI tra i vari gruppi potrebbero in teoria influenzare il grado di infiammazione, in quanto l'obesità è stata collegata all'aumentata presenza di mediatori dell'infiammazione. Noi crediamo che l'infiammazione delle alte vie aeree, manifestata come un aumento dei livelli di lecotrieni nell'EBC, rappresenti processi locali nelle vie aeree piuttosto che riflettere un coinvolgimento sistemico; perciò, la possibilità che l'obesità contribuisca a questo processo sembra essere meno probabile.[45]

Riassumendo, abbiamo mostrato come l'EBC possa essere prontamente usato come un metodo di valutazione dell'infiammazione delle alte vie aeree nei bambini con SDB. Questo strumento potrebbe essere potenzialmente utile in campo clinico per la valutazione di pazienti pediatrici con fenomeni di russamento.

Bibliografia

1 Young T, Peppard P, Gottlieb J. Epidemiology of obstructive sleep apnea, a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1217–1239

2 Arens R, McDonough JM, Corbin AM, et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:65–70

3 Rosen CL. Racial differences in the diagnosis of children obstructive sleep apnea (OSA) [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:A535

4 Tal A, Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. Pediatr Pulmonol 1988; 4:139–143

5 Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. J Pediatr 1982; 100:31–40

6 Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1098–1103

7 Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. Pediatrics 1998; 102:616–620

8 Guilleminault C, Winkle R, Korobkin R, et al. Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning. Eur J Pediatr 1982; 139:165–171

9 Owens J, Opipari L, Nobile C, et al. Sleep and daytime behavioral sleep disorders. Pediatrics 1998; 102:1178–1184

10 O'Brien LM, Gozal D. Behavioral and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnea in children: facts and theory. Paediatr Respir Rev 2002; 3:3–9

11 O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. Pediatrics 2004; 114:44–49

12 Rubinstein I. Nasal inflammation is present in patients with obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1995; 105:175–177

13 Sekosan M, Zakkar M, Wenig B, et al. Inflammation in the uvula mucosa with obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1996; 106:1018–1020

14 Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, et al. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. Chest 1997; 111:1500–1504

15 Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2002; 105:2462–2464

16 Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, et al. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. Pediatrics 2004; 113:564–569

17 Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. J Pediatr 2001; 138:838–844

18 Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. Pediatr Pulmonol 2004; 38:161–167

19 Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, et al. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered-breathing in children. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:364–370

20 Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing following tonsillectomy and adenoidectomy in children. Pediatrics 2006; 117:e61–e66

21 Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. Nature 1999; 399:789–793
22 Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. J Biol Chem 2000; 275:30531–30536
23 Goldbart AD, Goldman GL, Li RC, et al. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea and recurrent infection. Chest 2004; 126:13–18
24 Shahid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Increased interleukin-4 and decreased interferon- in exhaled breath condensate of children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1290–1293
25 Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1693–1722
26 Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of inflammation. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1:217–224
27 Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subject. Washington, DC: National Institutes of Health, 1968; publication No. 204
28 American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:866–878
29 Griese M, Latzin P, Beck J. A non-invasive method to collect nasally exhaled air condensate in humans of all ages. Eur J Clin Invest 2001; 31:915–920
30 Formanek W, Inci D, Lauener RP, et al. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. Eur Respir J 2002; 19:487–491
31 Straub DA, Ehmann R, Hall GL, et al. Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatic children. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15:20–25
32 Carpagnano GE, Barnes PJ, Geddes DM, et al. Increased leukotriene B_4 and interleukin-6 in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1109–1112
33 Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S, et al. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:301–306
34 Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B_4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. Thorax 2003; 58:294–298
35 Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1345–1349
36 Zanconato S, Carraro S, Corradi M, et al. Leukotrienes and 8-esoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:257–263
37 Mondino C, Ciabattoni G, Koch P, et al. Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children J Allergy Clin Immunol 2004; 114:761–767
38 Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look at thee? Chest 2004; 126:1–2
39 Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:250–255
40 Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:541–546
41 Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattoni G, et al. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. Thorax 2003; 58:585–588
42 Ebenfelt A, Ivarsson M. Neutrophil migration in tonsils. J Anat 2001; 198:497–500
43 Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. Chest 2001; 119:1329–1336
44 Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in awake children with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:163–167
45 Leung TF, Li CY, Lam CW, et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15:344–350

Trattamento transbroncoscopico dell'enfisema polmonare*

Follow-up endoscopico da 1 a 24 mesi

Hugo G. de Oliveira, MD, PhD; Amarilio V. Macedo-Neto, MD, PhD; Angela B. John, MD; Sandra Jungblut, MD; João Carlos Prolla, MD, PhD; Sérgio S. Menna-Barreto, MD, PhD; Elaine A. F. Fortis, MD

Obiettivo: **Descrivere i risultati funzionali e morfologici dei pazienti sottoposti al posizionamento di valvole bronchiali unidirezionali per via transbroncoscopica con un follow-up da 1 a 24 mesi.**
Tipo di studio: **Studio longitudinale non comparativo.**
Sede: **Ospedale universitario.**
Pazienti: **Diciannove pazienti affetti da enfisema polmonare eterogeneo.**
Metodi e risultati: **Le prove di funzionalità respiratoria, i controlli radiologici e videobroncoscopici sono stati eseguiti a 1, 3, 6, 12, e 24 mesi dal posizionamento delle valvole unidirezionali. L'età media era di 67,63 ± 8,71 anni, l'indice di massa corporea (IMC) era di 24,02 ± 2,65 e il periodo medio di abitudine al fumo era 65,32 ± 27,46 pack-year (± DS). L'indice BODE basale (IMC, grado di ostruzione bronchiale e dispnea, tolleranza all'esercizio fisico misurato con il test del cammino di 6 minuti [T6M]) era compreso tra 7 e 10 in 10 pazienti (80% di mortalità stimata a 4 anni) e tra 5 e 6 in 9 (40% di mortalità stimata a 4 anni). Sono state posizionate 64 valvole. Non si è verificato alcun decesso nel periodo perioperatorio. Nelle prime 48 ore dopo la procedura, in 2 pazienti su 12 con occlusione completa del lobo superiore di destra è stata riscontrata l'atelettasia del lobo. Durante il follow-up di 24 mesi sono stati eseguiti 56 controlli broncoscopici; la più frequente complicanza osservata è stata la formazione di granulomi, che non hanno tuttavia richiesto alcun tipo di trattamento. La ritenzione di secrezioni mucose, soprattutto al controllo ad 1 mese, è stata facilmente risolta con l'aspirazione ed il lavaggio. Diciotto pazienti hanno completato il follow-up a 1 e 3 mesi, 14 a 6 mesi, 11 a 12 mesi e 5 a 24 mesi. Un miglioramento statisticamente significato è stato osservato nel T6M ad 1 mese (p = 0,028) e nell'indice BODE a 3 mesi (p = 0,002). È stato, inoltre, notato un incremento del FEV_1 o del FVC > 12% o di almeno 150 ml, rispettivamente, in 4 pazienti su 18 e 8 pazienti su 18 a 1 mese, in 4 su 18 e 7 su 18 a 3 mesi, e in 3 su 14 e 5 su 14 a 6 mesi. Dopo 24 mesi, 1 paziente su 5 e 3 su 5 mantenevano ancora un incremento del FEV_1 o del FVC > 12% o di almeno 150 ml. Un miglioramento significativo (riduzione ≥ 4%) nel Questionario Respiratorio St. George è stato osservato a 3 e a 6 mesi in 3 dei quattro domini.**
Conclusioni: **Il posizionamento di valvole endobronchiali per il trattamento dell'enfisema polmonare è una procedura sicura, ma i criteri per valutare i miglioramenti funzionali e selezionare i pazienti devono essere ridefiniti. L'atelettasia lobare rappresenta il primo obiettivo da raggiungere.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:36-45)

Parole chiave: atelettasia; broncoscopia; enfisema polmonare; terapia

Abbreviazioni: 6MWT = 6-min walk test (test del cammino di 6 minuti); BMI = body mass index (indice di massa corporea); BODE = indice di massa corporea, grado di ostruzione bronchiale e dispnea e tolleranza all'esercizio misurata con il test del cammino di sei minuti; DLCO = capacità di diffusione del polmone per ilo monossido di carbonio; EBV = valvole endobronchiali; LUL = left upper lobe (lobo superiore sinistro); LVRS = lung volume reduction surgery (chirurgia di riduzione del volume polmonare); RUL = right upper lobe (lobo superiore destro); RV = volume residuo; SGQR = St. George Respiratory Questionnaire (questionario respiratorio di St. George); TPET = transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment (trattamento dell'enfisema polmonare per via transbroncoscopica); TS = transcopico.

L'enfisema polmonare è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nel mondo. La riduzione di volume polmonare chirurgica (RVPC) e il trapianto polmonare rappresentano il trattamento di scelta per pazienti altamente selezionati affetti dalla malattia in stadio avanzato.[1] Tuttavia, il ristretto numero di pazienti che possono giovarsi di queste procedure e l'elevato rischio perioperatorio,[2] hanno spinto gli studiosi a mettere a punto delle terapie alternative non chirurgiche. Nel 1966, Crenshaw[3] descrisse una tecnica broncoscopica con la quale le aree di parenchima polmonare iperinsufflate venivano collassate mediante una stenosi indotta chimicamente del bronco lobare corrispondente. Recentemente, altri ricercatori[4-11] hanno ottenuto risultati incoraggianti con una nuova procedura basata sui concetti già postulati da Crenshaw: far defluire l'aria intrappolata nelle zone enfisematose per permettere l'espansione del parenchima polmonare funzionante. Questa tecnica, denominata *riduzione di volume polmonare broncoscopica*, determina, mediante il posizionamento di valvole bronchiali unidirezionali, una riduzione dell'air trapping (intrappolamento dell'area) con conseguente miglioramento della ventilazione. In questo articolo, tuttavia, proponiamo di modificare la denominazione in *trattamento transbroncoscopico dell'enfisema polmonare* (TTEP) in quanto si è notato che in molti casi il miglioramento funzionale si verifica anche in assenza di una reale riduzione dei volumi statici polmonari; inoltre, la broncoscopia rappresenta solamente una delle metodiche per eseguire il trattamento.[5-12]

I risultati a breve termine hanno mostrato che la TTEP è una procedura sicura ed utile soprattutto nei pazienti affetti da un grado grave di malattia (ridotta capacità vitale e alta frequenza respiratoria durante l'attività fisica).[5] Ulteriori studi hanno messo in evidenza la bassa percentuale di complicanze e l'incremento dell'ossigenazione[6] e del FEV_1.[7] Yim e coll.[11] hanno riportato miglioramenti significativi degli indici di funzionalità polmonare, della tolleranza allo sforzo, del grado di dispnea e della qualità di vita; inoltre, anche in pazienti con rischio cardiorespiratorio aumentato non si è reso necessario il ricovero in terapia intensiva nel postoperatorio.[11]

Tuttavia, questi studi presentano due limitazioni: il breve periodo di follow-up (1-3 mesi)[5-7,10,11] e la mancanza di una documentazione accurata dei controlli broncoscopici. L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare, con un follow-up da 1 a 24 mesi, i risultati funzionali e morfologici mediante videobroncoscopia dei pazienti con enfisema di grado grave sottoposti a TTPE attraverso il posizionamento di valvole bronchiali unidirezionali (VBU).

Materiali e Metodi

Questo studio prospettico, longitudinale e non comparativo è stato ideato per la selezione di 20 pazienti affetti da BPCO per il TTEP. Dal Gennaio 2002 al Settembre 2004 (33 mesi) presso l'Ospedale Clinico di Porto Alegre, abbiamo visitato 73 pazienti affetti da BPCO. I criteri di inclusione erano: 1) diagnosi clinica e radiologica di enfisema eterogeneo a livello dei lobi superiori, 2) dispnea durante la normale attività fisica nonostante la terapia medica massimale, 3) assenza di altre patologie in grado di causare dispnea, 4) cessazione dell'abitudine al fumo da almeno 6 mesi, 5) capacità di diffusione al monossido di carbonio (DLCO) > 45%, 6) volume residuo (VR) < 130% e 7) non partecipazione ad altri protocolli di studio. I criteri di esclusione erano: 1) rifiuto a firmare il consenso informato, 2) frequenti infezioni respiratorie che richiedono trattamento antibiotico (almeno 3 volte all'anno), 3) espettorazione cronica (suggestiva di una malattia bronchiale), 4) malattie associate con aspettativa di vita inferiore a 2 anni. Sono stati reclutati 20 pazienti. Un paziente è deceduto 2 settimane prima di essere sottoposto al TTPE a causa di una polmonite con arresto respiratorio. Diciannove pazienti sono stati sottoposti alla procedura; tutti facevano parte di un programma di riabilitazione motoria e respiratoria e assumevano la terapia medica massimale per l'enfisema, che non è stata modificata durante lo studio. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico dell'ospedale.

Protocollo

Dopo un'accurata valutazione clinica da parte di uno staff di medici composto da uno pneumologo, un chirurgo, un radiologo e un anestesista, i pazienti hanno eseguito esami di laboratorio di routine, prove di funzionalità respiratoria, test del cammino di sei minuti, Rx del torace in due proiezioni, TC del torace ad alta risoluzione e scintigrafia perfusionale polmonare. Il test del cammino di sei minuti è stato condotto seguendo le linee guida

*From the Departments of Thoracic Surgery (Drs. de Oliveira and Macedo-Neto), Pulmonology (Drs. John and Menna-Barreto), Radiology (Dr. Jungblut), Pathology (Dr. Prolla), and Anesthesiology (Dr. Fortis), Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
Questo lavoro è stato eseguito presso l'Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
Emphasys Medical ha fornito le valvole gratuitamente e un grant alla Medical Foundation di Rio Grande do Sul, che ha parzialmente finanziato i salari dei Drs. de Oliveira and Macedo-Neto. La compagnia non ha partecipato all'analisi dei dati né alla preparazione del manoscritto. Allo stadio pre-sottomissione, la Emphasys Medical ha revisionato il manoscritto per eventuali errori e per assicurare che non ci fossero problemi di brevetto che non avesse ancora avuto l'opportunità di coprire o che fossero considerati di proprietà. Tale revisione non ha portato ad alcun cambiamento nel manoscritto.
Manoscritto ricevuto il 16 agosto 2005; revisione accettata il 14 gennaio 2006.

Corrispondenza: Hugo G. de Oliveira, MD, PhD, Department of Thoracic Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Sala 2050 MI CEP, 90035-004 Porto Alegre, RS, Brazil; e-mail: hugo@oliveira.com
(CHEST 2006; 130:190-199)

internazionali,[13] tranne che per i pazienti che hanno percorso una distanza di 27 metri e che sono stati monitorati durante il test mediante pulsossimetro. Dal settimo paziente abbiamo introdotto l'utilizzo del Questionario Respiratorio St. George (QRSG).[14,15] I risultati del questionario possono essere visualizzati come un punteggio totale e in tre sottodomini (sintomi, attività e impatto) e possono essere espressi come percentuale (0%= punteggio migliore, 100%= punteggio peggiore). Una variazione ≥ 4% nel punteggio del QRSG dopo una procedura indica un cambiamento significativo della qualità di vita.[14] La gravità della malattia era determinata in base al valore della pCO_2 (grave > 48 mmHg) e alla valutazione dell'indice BODE (indice di massa corporea, grado di ostruzione bronchiale e dispnea e tolleranza all'esercizio misurata con il test del cammino di sei minuti).[16]

Procedura

La procedura è stata condotta in sedazione e respiro spontaneo con una frazione di ossigeno di 1,0. Dopo l'istillazione locale di lidocaina all'1%, l'anestesia è stata indotta con l'infusione continua di dexmedetomidine (1 µg/kg/min per 10 minuti) e mantenuta a 0,5-0,7 µg/kg/min più boli di propofol e remifentanil. Lo strumento utilizzato è stato un fibrobroncoscopio con un canale operativo di 2,8 mm (modello IT 30; Olympus; Tokyo, Giappone); un videobroncoscopio è stato invece impiegato per riprendere le immagini (modello VB1830; Pentax; Montvale, NJ).

Il diametro della via aerea (Figura 1) è stato misurato preventivamente per decidere le dimensioni della valvola da posizionare. Per l'impianto delle valvole di prima generazione è stata seguita la tecnica descritta da Toma e coll.;[17] in seguito, l'impiego delle valvole transcopiche (VBU-TS), introdotte direttamente attraverso il fibrobroncoscopio, ha permesso di evitare l'utilizzo del filo guida (Figura 2).

Postoperatorio e Follow-up

Una radiografia del torace è stata eseguita al termine della procedura. Al risveglio, i pazienti sono stati stimolati a tossire per espellere le secrezioni accumulate. L'emogasanalisi e la TC ad alta risoluzione sono state eseguite a distanza di 24 ore dall'intervento. Alla dimissione i pazienti sono stati invitati ad informare immediatamente i medici o a recarsi in ospedale in caso di qualsiasi evento avverso. I controlli del follow-up (prove di funzionalità respiratoria, esami radiologici e broncoscopia) sono stati eseguiti a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi.

Analisi statistica

Un programma di statistica (SPSS; versione 12.0; Chicago, IL) è stato utilizzato per l'analisi dei dati. Le variabili continue sono
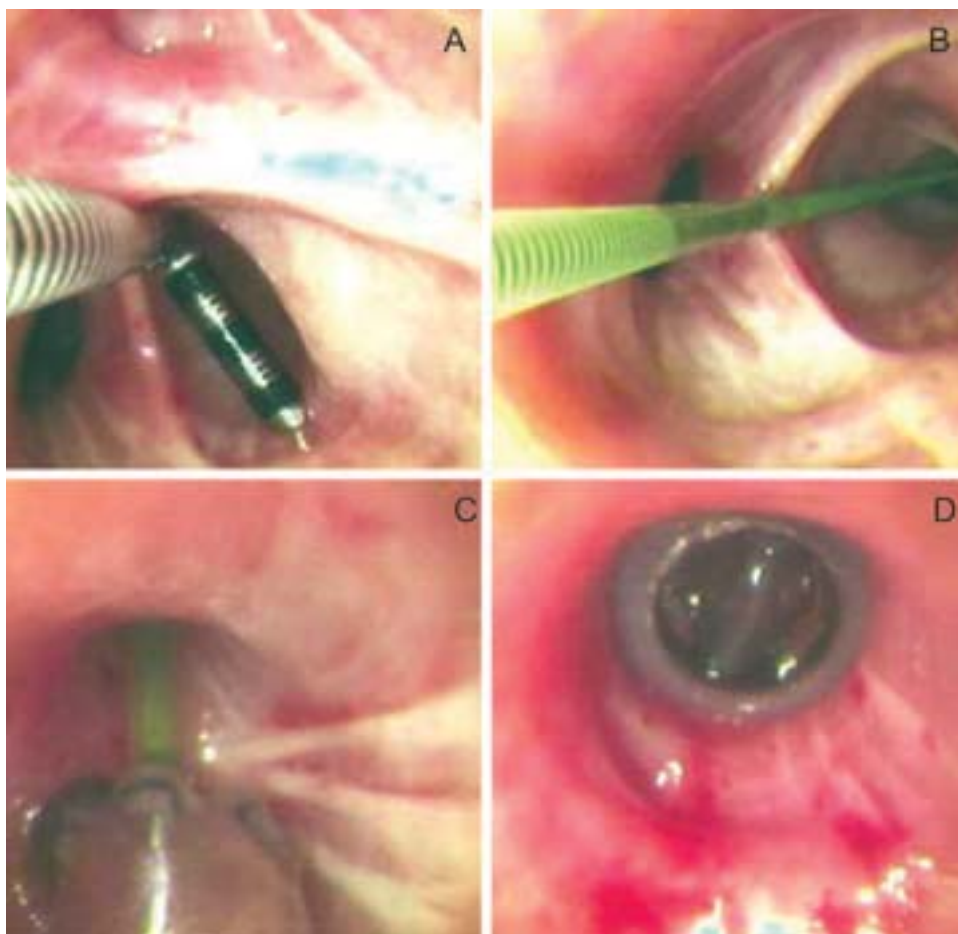
FIGURA 1. Posizionamento di una VBU di prima generazione: strumento per misurare il diametro bronchiale (*in alto a sinistra, A*), inserimento del filo guida (*in alto a destra, B*), inserimento del sistema attraverso il filo guida (*in basso a sinistra, C*), valvola in sede (*in basso a sinistra, D*).
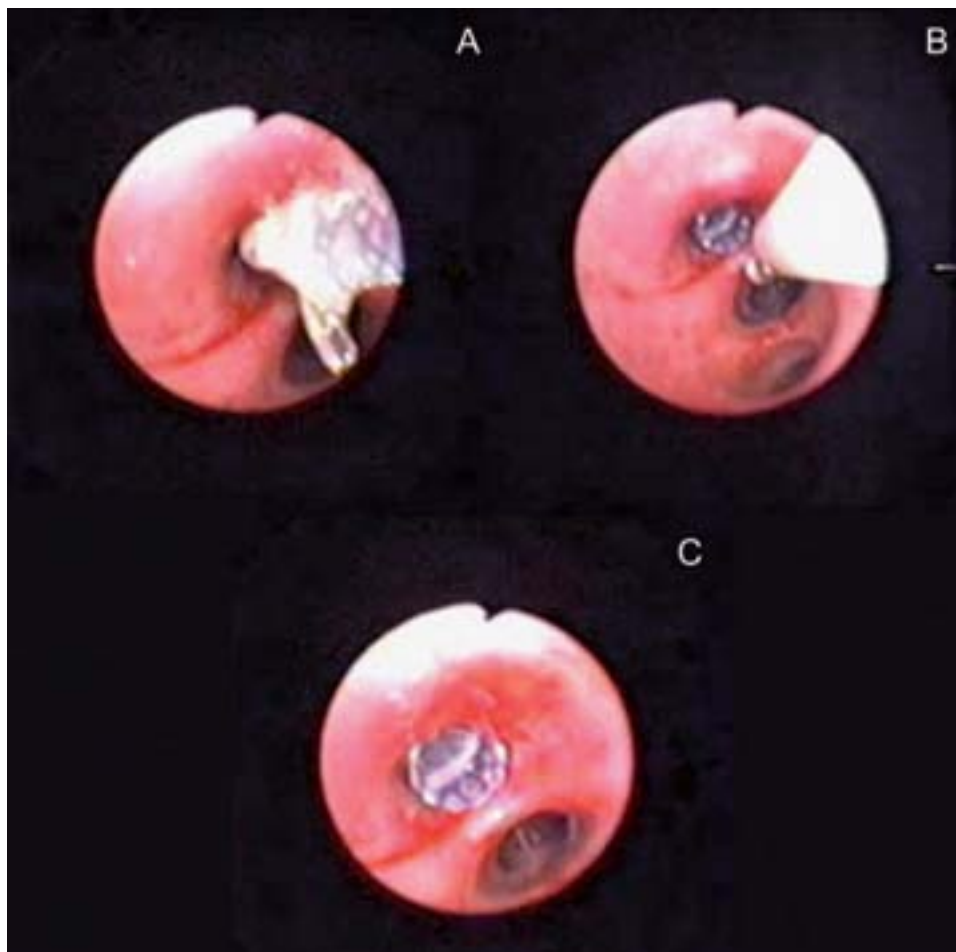
FIGURA 2. Posizionamento di una VBU-TS. Questa tecnica semplificata consiste nel dirigere la valvola TS nel segmento bronchiale target (*in alto a sinistra, A*) e nel rilasciarla (*in alto a destra, B*). La valvola è in sede (*in basso, C*).

state espresse come media ± deviazione standard. Il test t di Student è stato impiegato per confrontare le medie. Le variabili dicotomiche sono state descritte in base alla loro distribuzione confrontando le frequenze.

RISULTATI

Tra l'Aprile 2002 e l'Ottobre 2004, sessantaquattro valvole (26 VBU e 38 VBU-TS) sono state impiantate in 19 pazienti (13 uomini, 68,42%). In un paziente sono state rimosse tutte le valvole e quindi è stato escluso dall'analisi dei dati. Le caratteristiche demografiche, l'abitudine al fumo, le malattie associate e l'indice BODE sono riassunti nella Tabella 1. L'età media era di 67,63 ± 8,71 anni (range 51-88 anni). L'indice di massa corporeo medio era di 24,02 ± 2,65 (range 19,14-28,89). L'esposizione media al fumo era di 65,32 ± 27,46 pacchetti-anni (range 30-120 pacchetti-anni). Cinque pazienti presentavano una pCO_2 basale > 48 mm Hg. L'indice BODE basale era tra 7 e 10 in 10 pazienti e tra 5 e 6 in 9 (rispettivamente 80% e 40% di mortalità stimata a 4 anni).

Procedura

Una volta superata la fase della curva di apprendimento, la durata della procedura è diminuita da 90 a 30 minuti. Non sono state osservate complicanze emodinamiche o respiratorie durante la procedura. Nella Tabella 2 sono riportati la durata della degenza, la sede di posizionamento delle valvole, la quantità e il tipo di valvola inserita, le complicanze postoperatorie e gli eventi avversi avvenuti nel corso del follow-up. L'esclusione (occlusione di tutti i segmenti) del lobo superiore di destra (LSD) è stata realizzata in 12 pazienti (2 pazienti hanno ricevuto un trattamento bilaterale). Complessivamente abbiamo eseguito 8 procedure bilaterali. In un paziente non è stato possibile per motivi anatomici occludere il segmento apicale del LSD. Quindici pazienti sono stati dimessi entro le 48 ore.

Dal settimo paziente abbiamo iniziato a posizionare le valvole TS. Tuttavia, in due pazienti della seconda serie sono state impiegate le valvole di prima

Tabella 1—*Caratteristiche basali dei pazienti sottoposti a TTPE*

Paziente N°	Età, aa	Sesso	IMC (kg/m²)	Fumo, pacchetto-anno	Comorbilità	Indice BODE
1	74	M	23,62	44	Ca prostata, tromboembolia venosa	8
2	74	M	23,23	67,5	Ca intestino	9
3	88	M	24,80	85,5	Ca prostata, ipertensione arteriosa	8
4	72	M	26,08	48		6
5	64	M	22,95	75		6
6	51	F	28,48	30	Ipertensione arteriosa	5
7	65	M	21,91	69	Ipertensione arteriosa	6
8	70	F	26,71	48	Artrite reumatoide	7
9	62	F	28,06	49	Tromboembolia venosa	8
10	70	M	19,05	47	Ca laringe	6
11	80	M	25,76	106	Insuff. cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa	9
12	67	F	22,67	100		6
13	65	M	26,58	120	Sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno	5
14	69	M	20,07	46		7
15	74	M	22,95	114	Insuff. cardiaca congestizia, fibrillazione atriale	8
16	53	M	24,91	60		6
17	63	F	25,30	40		7
18	60	F	23,15	39		8
19	64	M	21,34	52		6

generazione (VBU da 4 mm) a causa di una via aerea particolarmente stenotica. È stato necessario riposizionare tre valvole. A parte i 12 pazienti con occlusione lobare completa, abbiamo osservato 2 casi di atelettasia, entrambi dopo il posizionamento di VBU di prima generazione.

Tabella 2—*Degenza, sede delle valvole, quantità e tipo di valvole, eventi avversi nel follow-up in pazienti sottoposti a TTPE*

N° Paziente	Degenza (gg)	Valvole (n°)	Polmone* Destro	Polmone* Sinistro	Tipo valvola	Complicanze PO	Eventi avversi nel follow up**
1	9	3	B1, B2, B3		VBU	Pneumotorace	Polmonite (14 m), Tromboembolia (20 m)
2	2	3	B1, B2	B1 + 2	VBU	Nessuno	Nessuno
3	12	3	B1, B2	B1 + 2	VBU	Espettorato, rimozione	Polmonite, VM (18 m)
4	2	3	B1, B2	B1 + 2	VBU	Nessuno	Frattura vertebrale, polmonite, VM (8 m), rottura tendine di Achille (19 m)
5	2	5	B1, B2, B3	B1 + 2a, B1 + 2b	VBU	Nessuno	Polmonite (23 m)
6	2	4	B1, B2	B1 + 2a, B1 + 2b	VBU	Nessuno	Nessuno
7	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Nessuno
8	4	3	B1	B1 + 2a, B3a	TS	Broncospasmo	Polmonite,VM, tubercolosi (13 m)
9	2	5	B1, B2, B3a, B3b	B1 + 2a	TS	Broncospasmo	Tromboembolia venosa (9 m)
10	2	3	B1, B2, B3		TS-VBU	Nessuno	Nessuno
11	5	3	B1, B2, B3		VBU	Pneumotorace	Sanguinamento GI suoeriore, morte (4 m)
12	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Caduta (frattura radio, contusione anca, 7 m)
13	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Caduta (frattura clavicola e omero, 10 m)
14	2	4	B1, B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Nessuno
15	2	3	B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Insufficienza cardiaca congestizia (4 m)
16	2	2	B1	B1 + 2	TS	Nessuno	Nessuno
17	2	4	B1, B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Frattura femore (5 m)
18	2	3	B1, B2, B3		TS	Nessuno	Nessuno
19	2	4	B1, B2, B3a, B3b		TS	Nessuno	Nessuno

*B1 = segmento apicale; B2 = segmento posteriore; B3a e B3b = subsegmenti anteriori; B1 + 2a = subsegmento apicale; B1 + 2b = subsegmento posteriore; PO = postoperatorie; VM = ventilazione meccanica.
†I valori tra parentesi indicano i mesi di distanza dal TTPE.

Complicanze

In un paziente si è verificato uno pneumotorace dopo 48 ore (Tabella 2). Nonostante il posizionamento di un drenaggio pleurico, dopo tre giorni il polmone si presentava ancora non completamente espanso; si è deciso quindi di rimuovere la VBU a livello del segmento B3 del LSD. Lo pneumotorace si è risolto e il paziente è stato dimesso in nona giornata.

Un altro paziente ha presentato un'iperproduzione di secrezioni che hanno determinato un peggioramento delle sue condizioni cliniche. In dodicesima giornata sono state rimosse le VBU posizionate nei segmenti B1 e B2 del LSD e il paziente è stato dimesso nella stessa giornata. Tuttavia, per il persistere della sintomatologia, dopo 29 giorni, anche le valvole inserite nel segmento B1+B2 del lobo superiore di sinistra (LSS) sono state rimosse; quindi il paziente è stato escluso dallo studio.

Un terzo paziente trattato con VBU-TS è rimasto ricoverato per 4 giorni per la presenza di broncospasmo; infine, un paziente (VBU) ha mostrato i segni di un'atelettasia e pneumotorace a livello del LSD, probabilmente dovuto all'aumento della pressione pleurica negativa (pneumotorace ex-vacuum). Il trattamento è stato di tipo conservativo e il paziente è stato dimesso in quinta giornata.

Controlli broncoscopici

Abbiamo eseguito 56 controlli broncoscopici (75,7%). Sette esami broncoscopici non sono stati eseguiti in tre pazienti per: fuoriuscita dallo studio (1), morte dovuta ad una emorragia intestinale da ulcera peptica (1) e frattura di una gamba (1). Altri pazienti non sono stati sottoposti ai controlli per motivi organizzativi. Le Figure 3 e 4 mostrano alcuni aspetti delle VBU e VBU-TS impiantate a 1, 6 e 24 mesi.

Al controllo ad 1 mese, una valvola era malposizionata ed è stata rimossa. La complicanza più frequentemente osservata è stata la presenza di granulomi sulla mucosa circostante la valvola (Figura 5). Tuttavia, con l'impiego delle nuove valvole si è notata una drastica riduzione della formazione di granulomi (1 caso su 10 al controllo a 12 mesi).

Controlli funzionali

Diciotto pazienti hanno completato il follow-up a 1 e 3 mesi, 14 a 6 mesi, 11 a 12 mesi e 5 a 24 mesi.
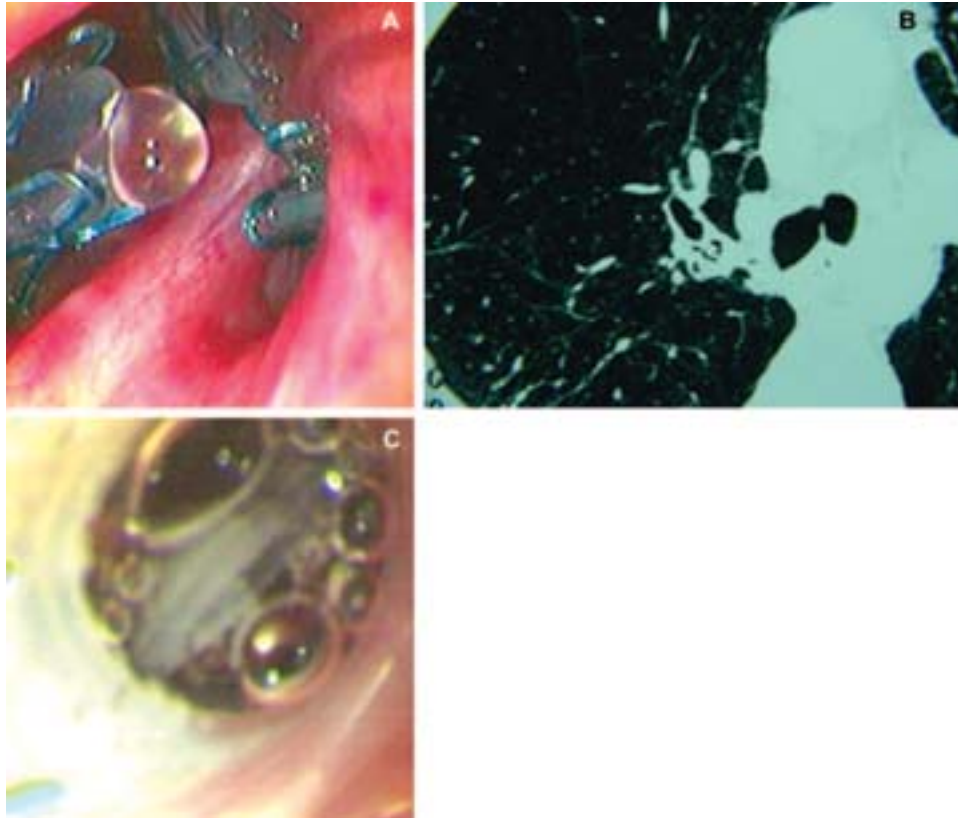
FIGURA 3. Il controllo a 6 mesi mostra una VBU-TS nel segmento B3 con secrezioni mucose (*in alto a sinistra, A*), immagine TC di una VBU-TS nel segmento B1 (*in alto a destra, B*) e una VBU nel segmento B3 al controllo a 24 mesi (*in basso, C*).
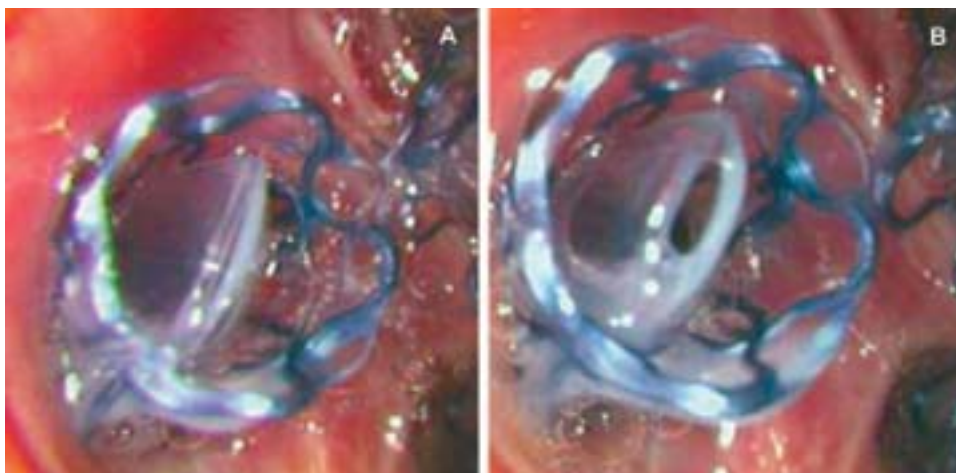
FIGURA 4. Una VBU-TS perfettamente funzionante al controllo a 30 giorni: chiusa (*a sinistra, A*), aperta (*a destra, B*).

Per quanto riguarda gli indici di funzionalità respiratoria, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nel test del cammino di sei minuti ad 1 mese (Tabella 3). Si deve notare che 6 pazienti su 18 hanno raggiunto un incremento sulla loro distanza basale di 54 metri (valore minimo clinicamente significativo secondo Solway e coll. e Redelmeier e coll.). L'indice BODE è aumentato a 3 mesi (p = 0,002). Una tendenza in positivo è stata anche osservata a 6, 12 e 24 mesi rispettivamente in 4 pazienti su 14, in 4 su 11 e in 1 su 5. Il TTPE non ha evidenziato un effetto significativo sui volumi polmonari statici, anche se si è verificata una minima riduzione del VR (Tabella 4).

L'incremento del FEV_1 o del FVC maggiore del 12% o di almeno 150 ml rispetto ai valori basali è stato considerato come un indice di risposta positiva al TTPE ed è stato osservato rispettivamente in 4 pazienti su 18 e 8 su 18 a 1 mese, 4 su 18 e 7 su 18 a 3 mesi, e in 3 su 14 e 5 su 14 a 6 mesi. La Tabella 5 mostra i risultati del QRSG. Un miglioramento significativo (riduzione ≥ 4%) nel QRSG è stato osservato a 3 e a 6 mesi in 3 dei 4 domini.

Nessun miglioramento statisticamente significativo è stato riscontrato a 12 e 24 mesi per quanto riguarda gli indici di funzionalità polmonare, l'indice BODE e il QRSG. Tuttavia, 1 paziente su 5 e 3 pazienti su 5 hanno rispettivamente mantenuto l'aumento del FEV_1 e del FVC maggiore del 12% o di almeno 150 ml.

FIGURA 5. Granuloma circostante una VBU posizionata nel segmento B3 37 giorni dopo la procedura.

DISCUSSIONE

Questo studio riporta i risultati con follow-up da 1 a 24 mesi dei pazienti affetti da enfisema polmonare

Tabella 3—*Indici di funzionalità polmonare a 1 mese da TTPE (18 pazienti)**

Parametri	Basale	1 mese	Valore di p
Capacità polmonare totale, % pred.	131,9 ± 27,5	125,8 ± 20,4	0,208
VR, % pred.	247 ± 66,6	226,7 ± 53,2	0,116
FVC, % pred.	63,8 ± 12	67,1 ± 12,6	0,253
FEV_1, % pred.	30,9 ± 10,6	29,6 ± 10,2	0,438
DLCO, % pred.	22,6 ± 10,4	24,5 ± 11	0,279
PO_2, mm Hg	67,4 ± 8,6	67,3 ± 18,2	0,985
PCO_2, mm Hg	42,2 ± 5,5	44 ± 6,8	0,266
Test 6 minuti cammino, m	264,2 ± 110,9	306,6 ± 86,1	0,028†

*I dati sono espressi come medie ± deviazione standard.
†Statisticamente significativo.

Tabella 4—*Indici di funzionalità polmonare a 6 mesi da TTPE (14 pazienti)**

Parametri	Basale	6 mesi	Valore di p
Capacità polmonare totale, % pred.	123,6 ± 15,7	121,4 ± 12,3	0,653
VR, % pred.	229,5 ± 53,2	218,5 ± 34,7	0,397
FVC, % pred.	62,5 ± 12,3	67,7 ± 11,3	0,165
FEV_1, % pred.	30,5 ± 10,8	28,1 ± 7,8	0,139
DLCO, % pred.	222,47 ± 10,3	24,41 ± 12,4	0,562
PO_2, mm Hg	67,3 ± 8,4	62 ± 15,3	0,334
PCO_2, mm Hg	43,9 ± 5,2	45,7 ± 5,8	0,245
Test 6 minuti cammino, m	257,2 ± 118,8	282,3 ± 111,3	0,339

*I dati sono espressi come medie ± deviazione standard.

sottoposti a TTEP. I dati in nostro possesso suggeriscono che il trattamento broncoscopico mediante VBU dell'enfisema eterogeneo prevalentemente localizzato ai lobi superiori è una procedura sicura, potenzialmente reversibile, con una bassa percentuale di complicanze e assenza di mortalità intraoperatoria che determina un miglioramento limitato nel tempo, ma significativo della qualità di vita dei pazienti misurato mediante il QRSG e l'indice BODE. Inoltre, abbiamo fornito nuove informazioni sulle valvole a 24 mesi dal posizionamento.

Se paragoniamo il nostro lavoro agli studi precedenti, si nota come i nostri pazienti siano tra i più anziani e affetti da un grado più grave della malattia.[5-7,10,11] Questo può spiegare il perché nel tempo l'incremento del miglioramento funzionale diminuisca, probabilmente in relazione alla continua progressione dell'enfisema e alla naturale tendenza alla riduzione della funzionalità polmonare. Un quadro simile è stato riportato per la RVPC, i cui miglioramenti tendono a regredire dopo 18-24 mesi.[2] Quindi è possibile che i risultati incoraggianti a breve termine riportati dagli altri gruppi saranno ri-dimensionati con l'ampliamento del follow-up; questo potrebbe condurre i ricercatori a domandarsi se e quando è giustificato posizionare nuove valvole e rivedere i parametri per la selezione dei candidati al TTEP. Per rispondere a questi interrogativi, sono comunque necessari ampi studi clinici randomizzati.

È ancora difficile paragonare i risultati del TTPE con quelli della RVP. In primo luogo, il più ampio studio riguardante il TTPE comprende un massimo di 20 pazienti[5-7,10,11] e, in secondo luogo, il TTPE è rivolto a pazienti in condizioni cliniche particolarmente compromesse (il punteggio del QRSG per l'attività era di 86,20 in questo studio), a volte troppo gravi per essere sottoposti ad interventi chirurgici. Tuttavia, un precedente lavoro[21] su 250 RVP riporta come più frequente complicanza postoperatoria le perdite aeree prolungate (> 7 giorni), il ricorso ad intubazione e ventilazione meccanica nel 7,2% dei pazienti operati e una mortalità perioperatoria del 4,8%. Questi dati contrastano con quelli rilevati nel nostro studio, in quanto la procedura in sé non necessita spesso di essere eseguita in ventilazione meccanica e la mortalità è pari a zero. Tuttavia, Ciccone et al. concludevano che in selezionati casi i benefici della RVP erano evidenti per almeno 5 anni. Probabilmente dovremmo considerare le due procedure, la RVP e il TTPE, come due tecniche complementari, ognuna delle quali rivolta a pazienti attentamente selezionati.

Abbiamo osservato solamente 2 casi su 19 di atelettasia completa instaurata in un paio di giorni dopo la procedura. In entrambi i casi era associata ad uno pneumotorace. Nello studio descritto da Toma e coll.,[7] a 4 settimane il polmone si presentava collassato in 4 degli 8 pazienti. Snell e coll.,[6] che hanno ottenuto l'occlusione completa del LSD in tutti i pazienti, hanno evidenziato 1 solo caso di atelettasia ad 1 mese. Yim e coll.[11] hanno osservato un collasso del 75% di 4 lobi a 1 e 3 mesi. Tutti gli studiosi[5,10] sono convinti che anche in assenza di un'atelettasia completa il TTEP fornisca un beneficio clinico al paziente. Hopkinson e coll.[5] hanno proposto che il meccanismo alla base di questo miglioramento sia la riduzione dell'iperinflazione dinamica determinata

Tabella 5—*Risultati QRSG*

Variabili	N° pz.	Sintomi		Attività		Impatto		Totale	
		Punteggio	Variazione, %	Punteggio	Variazione, %	Punteggio	Variazione, %	Punteggio	Variazione %
Basale	13	56,44		86,20		46,45		60,12	
3 mesi	13	51,83	–4,61*	80,30	–5,9*	43,11	–3,34	55,83	–4,29*
Basale	9	54,69		82,48		45,15		58,00	
6 mesi	9	47,87	–6,82*	81,32	–1,16	37,10	–8,05*	51,68	–6,32*
Basale	6	53,21		80,91		43,07		56,22	
12 mesi	6	59,38	+6,1*	80,81	–0,10	42,83	–0,24	57,16	+0,94

*La variazione ≥ 4% a seguito di una procedura indica un cambiamento significativo della qualità della vita.[14]

dalle VBU, che si riflette nella aumentata capacità all'esercizio fisico. Quindi, oltre allo sviluppo di un'atelettasia, l'obiettivo del TTPE potrebbe essere quello di prevenire l'iperinflazione dinamica. Inoltre, i nostri risultati confermano quelli dei precedenti studi[6,7,9,10,11,22] che dimostrano, nei pazienti con enfisema di grado grave, la presenza di un'importante ventilazione collaterale che preverrebbe l'insorgenza dell'atelettasia. Il nostro gruppo di lavoro ha già a disposizione dei dati riguardanti l'utilità della determinazione dell'iperinflazione dinamica in pazienti candidati al TTPE. Inoltre, altri studi hanno dimostrato come la presenza della ventilazione collaterale possa prevenire la formazione di atelettasia anche nei segmenti occlusi dalle valvole. Questa ipotesi è confermata dal flusso aereo attraverso le valvole che si visualizza al controllo videobroncoscopico a 24 mesi.

L'impiego dell'indice BODE per valutare la gravità della malattia è utile nei pazienti affetti da enfisema. Come sottolineato da Celli e coll.,[16] spesso il grado di gravità della malattia è determinato solamente in base al valore del FEV_1; tuttavia, questo indice non tiene conto delle manifestazioni sistemiche dell'enfisema. Partendo dall'ipotesi che il miglioramento funzionale nei pazienti enfisematosi trattati con VBU è strettamente correlato al controllo dell'iperinflazione dinamica e all'aumento della capacità allo sforzo, il BODE che è un indice multidimensionale comprendente l'IMC, il grado di ostruzione bronchiale e la dispnea, e la tolleranza allo sforzo misurata mediante il test del cammino di 6 minuti, potrebbe fornire informazioni importanti per la selezione dei pazienti e diventare uno dei parametri per definire il miglioramento funzionale dei pazienti sottoposi a TTPE.

Non tutti i miglioramenti da noi osservati hanno avuto una significatività statistica, probabilmente a causa della progressione della malattia in pazienti con ridotta aspettativa di vita. D'altra parte, anche se abbiamo evidenziato un miglioramento statisticamente significativo nel test del cammino di sei minuti ad 1 mese, questo non raggiunge i valori minimi di modificazione clinicamente significativi di 54 metri.[19,20] Tuttavia, come sottolineato da Solvay e coll.,[19] il limite di 54 metri dovrebbe essere ridotto per i pazienti in condizioni particolarmente compromesse. La popolazione di pazienti studiata da Redelmeier e coll.[20] per ottenere quel valore percorreva mediamente 371 metri, mentre nel nostro studio la distanza media percorsa era di 264,2 ± 110,9 metri. Kadikar e coll.[24] hanno riportato che una distanza < 300 metri rappresenta un indice di indicazione al trapianto polmonare. Da questo punto di vista il miglioramento medio osservato ad 1 mese nei nostri pazienti potrebbe avere un reale significato. Abbiamo anche notato che in 3 sui 5 pazienti che hanno completato il follow-up a 24 mesi il FVC e migliorato (> 12% e ≥ 150 ml).

Mediamente sono state posizionate 3,35 valvole per paziente. Un maggior numero di valvole aumenta la possibilità di ridurre il volume polmonare. Solo due pazienti hanno ricevuto 5 valvole. Snell e coll.[6] hanno posizionato in 10 pazienti da 4 a 11 valvole, Toma e coll.[7] 3,12 valvole per paziente e Yim e coll.[11] 4,14 valvole in 21 pazienti.

L'occlusione completa del LSD si ottiene solitamente con 3-4 valvole. Nel nostro studio, abbiamo usato 40 valvole per ottenere l'occlusione in 12 pazienti; in 4 è stato necessario inserire 2 valvole per trattare il segmento B3. Questo è stato dovuto alla particolare conformazione anatomica del segmento che risultava essere troppo corto; quindi, le valvole sono state posizionate nei subsegmenti. La procedura bilaterale è stata eseguita solamente in pazienti con malattia di grado grave e con adeguata perfusione di entrambi i lobi superiori. Allo stato attuale non si è ancora concordi riguardo a quali e quanti segmenti devono essere occlusi per ottenere i migliori risultati.

Rispetto ai precedenti studi,[5-7,10,11] questo si distingue per l'esecuzione di 56 controlli videobroncoscopici a distanza in 19 pazienti. Questo ha permesso di rilevare l'ostruzione da parte di secrezioni mucose di alcune valvole ad 1 mese dalla procedura; l'aspirazione e il lavaggio con soluzione salina sono stati sufficienti a risolvere il problema, che si è presentato con minore frequenza nei controlli successivi; in generale, tutte le valvole erano perfettamente funzionati dopo 2 anni.

La complicanza più frequentemente osservata, che tuttavia non ha richiesto interventi di correzione, è stata la formazione di granulomi intorno alla valvola. Inoltre, con l'impiego delle VBU-TS l'incidenza è drasticamente diminuita, probabilmente per la differente conformazione della valvola stessa e per la tecnica di posizionamento meno traumatica. I controlli broncoscopici hanno anche evidenziato che dopo 2 anni solamente 2 valvole erano dislocate e solo in un caso è stato necessario rimuoverla. Inoltre, si è notato che anche in pazienti affetti da polmonite nei segmenti non trattati e sottoposti a ventilazione meccanica le valvole funzionavano perfettamente.

In conclusione, il TTPE con VBU e VBU-TS è una procedura sicura e reversibile. Ulteriori studi sono necessari comunque per approfondire il meccanismo che porta al miglioramento funzionale nei pazienti affetti da enfisema e studiare la possibilità di un trattamento più precoce ed eventualmente ripetuto.

RINGRAZIAMENTI: Siamo grati per l'assistenza tecnica fornita da Brigitta Hund Prates, Ligia T.M. dos Santos, Julio Cesar S. Salvador, e Anara Maria Cabral Santos; e per i suggerimenti estremamente utili forniti dai Professori Patrícia Rieken Macedo Rocco (Universidade Federal do Rio de Janeiro), Eduardo Bethlem (UniRio), Wilson Leite Pedreira Junior (Universidade de São Paulo), Carlos Antonio Mascia Gottschall (Universidade Federal do Rio Grande do Sul [UFRGS]), Paulo de Tarso Roth Dalcin (UFRGS), Alvaro Furtado Porto Alegre (UFRGS) e Jose Roberto Goldim (Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Ringraziamo anche la fondazione State of Rio Grande do Sul Medical (accreditata dal Brazilian Department of Science and Technology e dal Brazilian Department of Education) per la gestione di tutte le risorse finanziarie.

BIBLIOGRAFIA

1 Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study. Science 1996; 274:740–743
2 National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. N Engl J Med 2001; 345:1075–1083
3 Crenshaw GL. Bronchial stenosis produced endoscopically to destroy space-consuming bullae. Geriatrics 1966; 21:167–170
4 Hillier JE, Toma TP, Gillbe CE. Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe emphysema: anesthetic management. Anesth Analg 2004; 99:1610–1614
5 Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:453–460
6 Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. Chest 2003; 124:1073–1080
7 Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. Lancet 2003; 361:931–933
8 Toma TP, Polkey MI, Goldstraw PG, et al. Methodological aspects of bronchoscopic lung volume reduction with a proprietary system. Respiration 2003; 70:658–664
9 Ukena D. Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR). Pneumologie 2003; 57:363–364
10 Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogeneous emphysema. Ann Thorac Surg 2005; 79:411–416
11 Yim AP, Hwong TM, Lee TW, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:1564–1573
12 Oliveira HG. Bronchoscopy perspective. Presented at the 13th World Congress for Bronchology. June 20–23, 2004, Barcelona, Spain
13 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111–117
14 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991; 85(Suppl B): 25–31
15 Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação doq Uestionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. J Pneumologia 2000; 26:119–128
16 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:1005–1012
17 Toma TP, Polkey MI, Goldstraw PG, et al. Methodological aspects of bronchoscopic lung volume reduction with a proprietary system. Respiration 2003; 70:658–664
18 Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicaçôes. Porto Alegre, Brazil: Art Med, 2003
19 Solway S, Brooks D, Laçasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest 2001; 119:256–270
20 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1278–1282
21 Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. J Thorac Cardiosvasc Surg 2003; 125:513–525
22 Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, et al. Collateral ventilation in man. N Engl J Med 1978; 298:10–15
23 Macklem PT. Collateral ventilation. N Engl J Med 1978; 298:49–50
24 Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1997; 16:313–319

Studio prospettico sull'accuratezza diagnostica del test Simplify per il dosaggio del D-dimero nell'embolia polmonare in pazienti di un dipartimento d'emergenza*

Jeffrey A. Kline, MD; Michael S. Runyon, MD; William B. Webb, BSPH; Alan E. Jones, MD; Alice M. Mitchell, MD

Scopo: **Determinare se il test del D-dimero (Simplify D-dimer; Agen Biomedical; Brisbane, Australia) può escludere, in maniera affidabile, l'embolia polmonare (EP) determinando una probabilità post-test di EP < 1% in pazienti di un dipartimento d'emergenza (DE) con EP sintomatica a basso rischio.**
Metodi: **Sono stati valutati per EP pazienti emodinamicamente stabili utilizzando un protocollo strutturato centrato sul D-dimero; il test del D-dimero è stato eseguito prima di metodiche diagnostiche di immagine. Prima del test sono stati raccolti dati che includevano parametri clinici per la formulazione di una probabilità pre-test di EP secondo un approccio non strutturato (< 15%, 15-40%, > 40%), secondo la regola di Charlotte ed il punteggio canadese per l'EP. Lo standard diagnostico era poi rappresentato dall'uso selettivo di tecniche di imaging vascolare e dal follow-up a 90 giorni.**
Risultati: **Sono stati arruolati 2.302 pazienti (età media ± DS, 45 ± 16 anni; 31% maschi); 108 pazienti presentavano la diagnosi di EP (4,7%; IC al 95%, 3,6-5,6%). La sensibilità e la specificità complessiva del test del D-dimero sono state dell'80,6% (IC del 95%, 71,8-87,5%) e del 72,5% (IC al 95%, 70,6-74,4%), rispettivamente. Il rapporto di probabilità negativa ed il valore predittivo negativo sono risultati pari a 0,27 (IC del 95%, 0,18-0,39) e 98,7% (IC del 95%, 98,0-99,1%) rispettivamente. La prevalenza post-test di EP tra i pazienti a basso rischio con D-dimero negativo è risultata pari a 0,7% per l'approccio non strutturato (IC del 95%, 0,3-1,4%), 1,2% (IC del 95%, 0,7-2,0%) per il punteggio canadese e 1,1% (IC del 95%, 0,6-1,7%) per la regola di Charlotte.**
Conclusioni: **Il test del D-dimero ha una moderata sensibilità ed una specificità relativamente alta per i pazienti a basso rischio di EP in un dipartimento di emergenza. La combinazione di una probabilità clinica pre-test di EP < 15% associata a test del D-dimero negativo determinano una probabilità post-test di EP dello 0,7% (IC del 95%, 0,3-1,4%).**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:46-52)

Parole chiave: D-dimero; diagnosi; embolia polmonare; sensibilità e specificità; tromboembolismo

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; DE = dipartimento d'emergenza; EP = embolia polmonare; EP+ = positività per embolia polmonare; EP– = negatività per embolia polmonare

La strategia di screening ideale per escludere l'embolia polmonare (EP) in un dipartimento di emergenza (DE) dovrebbe essere rapida, poco costosa, accurata e semplice da attuare. Il test del D-dimero (Simply D-dimer; Agen Biomedical; Brisbane, Australia) è mono-uso, con cartuccia per il test di immunofiltrazione confezionata singolarmente. I kit ed i reagenti possono essere conservati a temperatura ambiente. L'utilizzo prevede poche gocce di sangue intero seguite da poche gocce di tampone. Il risultato del test è pronto in 10 minuti al letto del paziente. Il costo è inferiore a 20 dollari. Tuttavia, per garantire la sicurezza del paziente e mantenere uno standard di cura apprezzabile, ogni strategia di screening per l'EP deve avere una sensibilità e una specificità sufficientemente alte da pro-

durre in maniera attendibile una probabilità post-test < 1,0%.[1,2] Pochissimi studi pubblicati hanno preso in considerazione la sensibilità e la specificità del test del D-dimero per la diagnosi dell'EP.[3] I ricercatori[2,3] temono che i test del D-dimero di tipo qualitativo posseggano una sensibilità diagnostica più bassa rispetto a quelli di tipo quantitativo, che stanno diventando sempre più ampiamente utilizzati nei DE per escludere l'EP. In questo studio vogliamo valutare se il test del D-dimero può produrre con certezza una probabilità post-test di EP< 1,0% in pazienti sintomatici a basso rischio in un DE. Gli scopi principali sono i seguenti: (1) valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti di un DE sottoposti al test del D-dimero; (2) misurare la sensibilità diagnostica, la specificità ed il rapporto di probabilità negativa del test del D-dimero, ed esaminare la probabilità post-test di EP nei pazienti a basso rischio con un risultato negativo del test del D-dimero; verificare se l'errore legato allo spettro di prevalenza della malattia modifichi gli indici diagnostici.

Materiali e Metodi

Il protocollo è stato approvato dal Carolinas Medical Center Istitutional Review Board. Il Carolinas Medical Center è un ospedale universitario dotato di una sezione di medicina di emergenza che nel 2002 ha accolto 107.000 pazienti. I partecipanti allo studio comprendevano pazienti del DE di tutte le fasce di età selezionati da un gruppo di medici specializzati in medicina d'emergenza e sottoposti ad un protocollo strutturato per l'esclusione dell'EP utilizzando i metodi descritti in precedenza.[2] Le indicazioni tipiche del protocollo per l'esclusione dell'EP includevano sintomi come la dispnea, il dolore toracico, la sincope o segni come la tachicardia e la riduzione della saturazione in ossigeno dell'emoglobina non spiegabili sulla base di altri processi patologici. I criteri di esclusione erano rappresentati dalla instabilità emodinamica (segni clinici di shock come descritto da Jones e coll.[4]), dall'impossibilità di ottenere un campione di sangue per l'esecuzione del test del D-dimero o dal rifiuto del paziente alla partecipazione al protocollo. Prima dell'esecuzione di test diagnostici, i medici hanno completato una scheda elettronica computerizzata contenente più di 70 campi per i dati. Il contenuto della scheda e la metodologia utilizzata per la raccolta dei dati sono stati già pubblicati.[5] Il primo compito richiesto allo specialista è quello di formulare una probabilità pre-test basata su 3 livelli (bassa, < 15%; moderata, 15-40%; alta, > 40%), e successivamente raccogliere i dati per calcolare il punteggio canadese[7] e la regola di Charlotte.[8] La regola di Charlotte, quando negativa, predice una probabilità pre-test molto bassa di EP, tanto da permettere di escludere EP utilizzando il test del D-dimero di tipo quantitativo[9] o di tipo qualitativo in associazione alla misurazione del normale spazio morto alveolare.[10] La regola di Charlotte non è stata ancora sperimentata o validata per escludere l'EP con il solo test qualitativo del D-dimero. I risultati del D-dimero sono stati ottenuti prima di qualunque indagine diagnostica vascolare e tutti i pazienti con test del D-dimero positivo sono stati sottoposti ad indagini diagnostiche per immagine. In una minoranza di pazienti con D-dimero negativo le indagini diagnostiche per immagini sono state eseguite a discrezione dei medici del DE. Il nostro centro di approvazione del protocollo ha stabilito l'esecuzione di indagini diagnostiche vascolari sia in pazienti con regola di Charlotte positiva che in quelli con alta probabilità clinica pre-test non strutturata.[6,8] Comunque, in questi pazienti ad alto rischio, i medici potevano eseguire liberamente il test del D-dimero in associazione alle indagini diagnostiche del circolo polmonare.

Test del D-dimero

Per l'esecuzione del test del D-dimero è stato utilizzato un campione di sangue arterioso. Il prelievo è stato eseguito generalmente a livello dell'arteria radiale da terapisti respiratori qualificati; è stato prelevato poco più di 1 mL di sangue in una siringa per gas-analisi arteriosa contenente litio-eparina. Il test del D-dimero è stato eseguito presso il DE da terapisti respiratori utilizzando un protocollo scritto in accordo con le raccomandazioni del produttore.[10] Tutti i terapisti hanno effettuato un corso strutturato supervisionato dal coordinatore principale, che prevedeva una valutazione qualitativa semestrale come richiesto dalle agenzie governative.

Standard diagnostico

Le indagini diagnostiche per immagini sono state eseguite rispettando un diagramma di flusso disponibile nel DE.[10] Le principali indagini eseguite erano l'angio-TC del torace e la venografia degli arti inferiori, eseguite ed interpretate come descritto precedentemente.[11] I pazienti allergici al mezzo di contrasto iodato o con livelli di creatininemia > 1,5 mg./dL sono stati sottoposti a scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria interpretata da radiologi qualificati, specialisti in medicina nucleare, secondo quanto previsto dai criteri PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis study criteria).[12] L'eco-Doppler degli arti inferiori è stato eseguito a discrezione dei medici d'emergenza. I radiologi che interpretavano le immagini non erano a conoscenza del risultato del test del D-dimero. I pazienti con test del D-dimero negativo non venivano necessariamente sottoposti ad indagini diagnostiche per immagine di tipo vascolare. Per tutti i pazienti il criterio di riferimento era rappresentato dal follow-up di 90 giorni, che prevedeva una combinazione di contatti telefonici e visite mediche secondo quanto descritto precedentemente.[10,13] La diagnosi di EP richiedeva l'evidenza di una nuova diagnosi di EP o di TVP che richiedeva il trattamento, basata sia su quanto riferito dal paziente che sull'analisi della cartella clinica, oppure di morte causata da EP entro 90 giorni dall'esecuzione del test del D-dimero. I dettagli sulla metodologia di definizione dell'EP o TVP identificate durante il follow-up sono già stati pubblicati.[13] In breve, questa era basata sul fatto che due medici indipendenti fossero in accordo sulla presenza di EP o TVP durante il periodo di follow-up quando queste erano identificate dalle immagini o durante l'autopsia e sul fatto che il

*Dal Dipartimento di Medicina d'Emergenza, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC.
Autorizzato tramite concessione R41 HL074415–01 dal National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute.
Manoscritto ricevuto il 7 novembre 2005; revisione accettata il 14 gennaio 2006.

Corrispondenza: Jeffrey A. Kline, MD, Director, Emergency Medicine Research, Department of Emergency Medicine, Carolinas Medical Center, PO Box 32861, Charlotte, NC 28323-2861; e-mail: jkline@carolinas.org

(CHEST 2006; 129:1417-1423)

trattamento (anticoagulanti, filtro cavale o entrambi) fosse stato iniziato nei pazienti in vita. Pazienti con EP o TVP o con entrambi erano considerati EP positivi (EP+). Pazienti viventi e che non avevano diagnosi di EP o TVP dopo 90 giorni erano considerati EP negativi (EP–).

Analisi statistica

I risultati sono stati presentati in accordo con gli Standard sull'Accuratezza Diagnostica dei Dati.[14] Le analisi principali provengono da tabelle diagnostiche 2 x 2 e tutte le analisi sono state eseguite utilizzando programmi statistici (versione 2.2.4; Stats Direct; Cheshire, UK). Gli indici diagnostici e gli intervalli di confidenza (IC) sono stati calcolati tramite un metodo esatto (Clopper-Pearson). Per valutare l'errore legato allo spettro di prevalenza abbiamo utilizzato un'analisi di regressione di primo ordine mentre abbiamo utilizzato il coefficiente di correlazione (R) di Pearson per esaminare i grafici della sensibilità, specificità ed il rapporto negativo di probabilità come funzione della prevalenza di EP. Un t-test per dati non appaiati è stato applicato alla pendenza delle linee di regressione per valutare la significatività della correlazione, considerando come significativi valori di $p < 0,05$.

Risultati

Il test del D-dimero è stato eseguito su 2.302 pazienti arruolati dal 1° Ottobre 2001 al 30 Giugno 2004. Le caratteristiche cliniche del gruppo di studio sono evidenziate in Tabella 1. L'EP è stata diagnosticata in 108 pazienti (4,7%; IC del 95%, 3,6-5,6%). La Figura 1 mostra l'iter diagnostico utilizzato per l'identificazione dell'EP. 1262 pazienti con test del D-dimero negativo non hanno eseguito indagini dignostiche per immagine mentre i risultati dei 90 giorni di follow-up sono stati utilizzati come criterio standard.

Tabella 1—*Caratteristiche cliniche della coorte dello studio (n = 2.302)**

Caratteristiche	Dati
Segni vitali	
Età, anni	44,7 ± 15,8
Frequenza respiratoria, atti/min	21,1 ± 5,5
Frequenza cardiaca, battiti/min	91,7 ± 19,6
Pressione aerteriosa sistolica, mm Hg	136,0 ± 25,1
Sarurazione di ossigeno a temperatura ambiente, %	97,3 ± 3,6
Temperatura corporea, °C	36,7 ± 1,1
Maschi	703 (31)
Sintomi	
Dolore toracico di tipo pleurico	1.290 (56)
Dispnea	1.510 (66)
Dolore toracico retrosternale	976 (42)
Sincope	142 (6)
Tosse	749 (33)
Emottisi	65 (3)
Fattori di rischio ed altre condizioni	
Chirurgia entro le 4 settimane precedenti	105 (5)
Immobilità†	198 (9)
Pregressa TVP o EP	171 (7)
Cancro in fase attiva	179 (8)
Utilizzo di ormoni esogeni	232 (10)
Gravidanza o post-parto entro le 4 settimane	100 (4)
Storia di cardiopatia ischemica	221 (10)
Insufficienza cardiaca congestizia	155 (7)
Asma o BPCO	307 (13)
Fumatore attuale	862 (37)

*I dati sono presentati come medie ± DS o N (%).
†Totale > 48 ore o immobilità delle estremità tramite gesso o fissazione esterna.
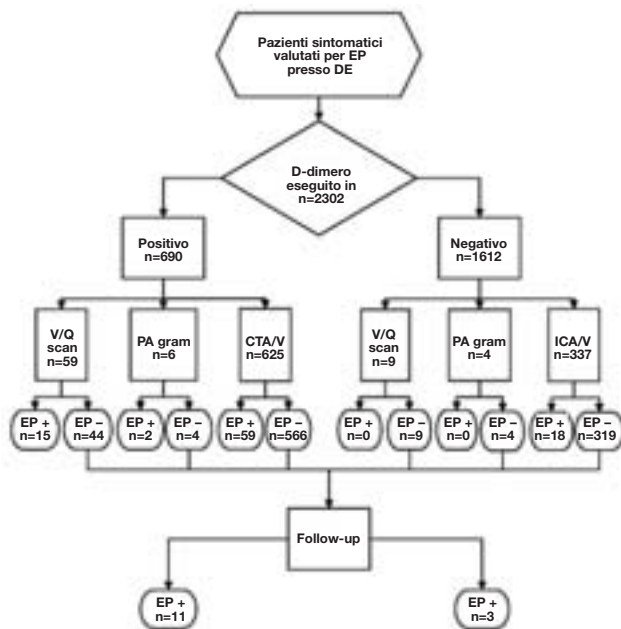
FIGURA 1. Diagramma di flusso delle indagini diagnostiche per immagine eseguite in tutti i pazienti. V/Q = scintigrafia ventilazione/perfusione; PA = pneumoangiografia; TCA-V = TC angiografia-venografia.

La distribuzione della probabilità pre-test stimata tramite approccio non strutturato, punteggio canadese e criterio di Charlotte, mostrata in Figura 2, dimostra che i pazienti con basso rischio di EP identificati sia con l'approccio non strutturato < 15%, che con il metodo di Charlotte < 2 avevano una frequenza di EP rispettivamente di 2,7% (IC al 95%, 1,9-3,6%) e di 2,9% (IC al 95%, 2,2-3,9%). Quando la regola di Charlotte era negativa, la frequenza di EP era di 3,9% (IC al 95%, 3,1-4,8%).

La Tabella 2 mostra i risultati del test del D-dimero dell'intera coorte sia per i pazienti con baso rischio di EP identificati con metodo non strutturato e punteggio canadese sia quelli con regola di Charlotte negativa. La sensibilità e specificità per il test del D-dimero dell'intera coorte era di 80,6% e 72,5% rispettivamente. Questi dati non cambiavano in maniera significativa quando i pazienti venivano selezionati sulla base dei tre differenti tipi di probabilità pre-test. Se la probabilità pre-test non veniva considerata, 1612 pazienti dell'intera coorte avevano il test del D-dimero negativo, di cui 21 (1,3%, IC al
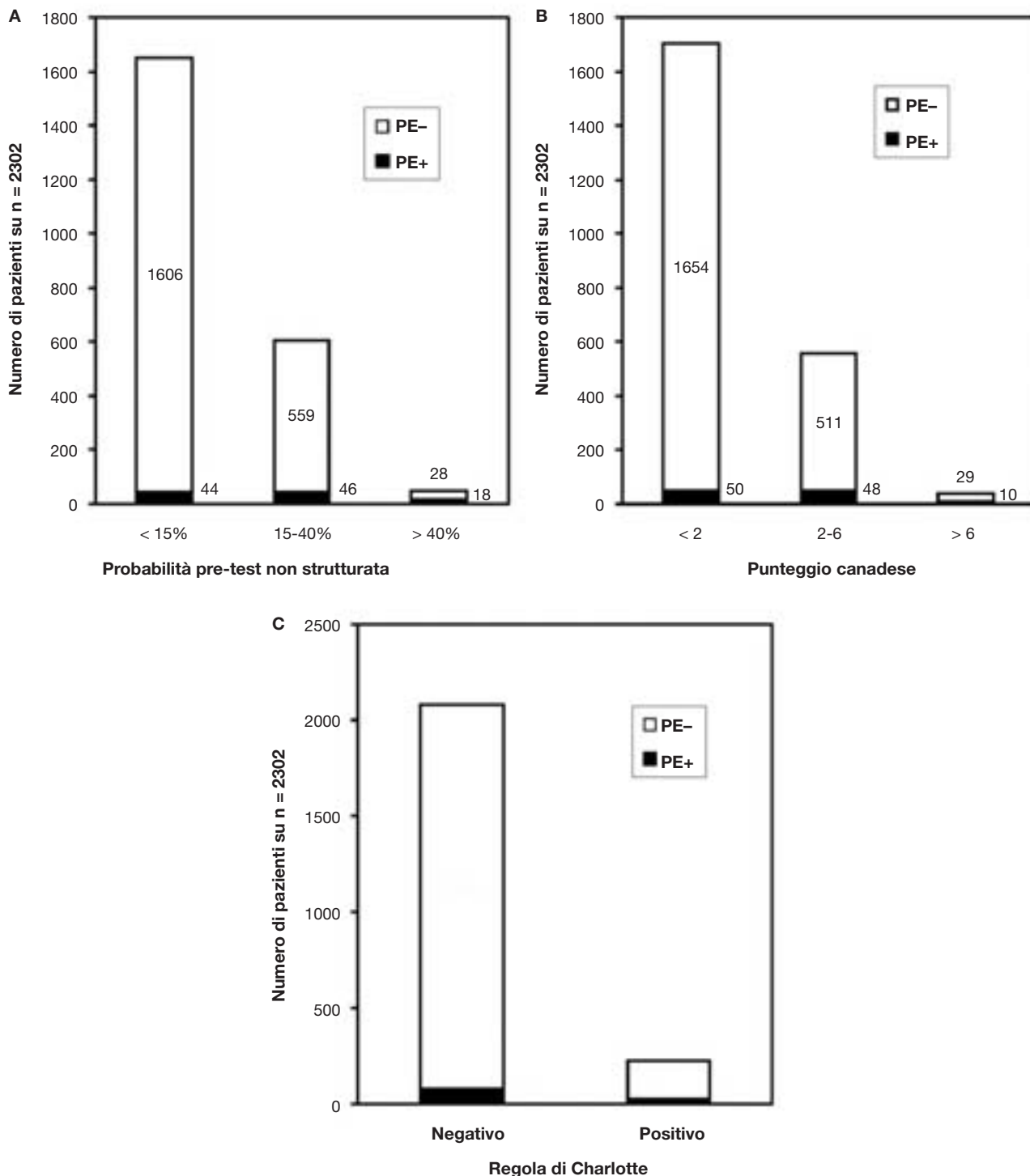
FIGURA 2. Distribuzione della probabilità pre-test secondo un approccio non strutturato (*in alto a sinistra, A*), punteggio canadese (*in alto a destra, B*); regola di Charlotte (*in basso, C*). Gli istogrammi rappresentano il numero totale di pazienti per ogni sottocategoria classificati in pazienti senza EP (area vuota) e pazienti con EP (area piena).

95%, 0,8-2,0) avevano l'EP. Se veniva esaminato l'effetto della prima stratificazione per la bassa probabilità pre-test, solo una combinazione rientrava in una probabilità post-test di EP < 1,0%: una bassa probabilità pre-test (< 15%) stimata secondo il metodo non strutturato, associata ad un test del D-dimero negativo, produceva una probabilità post-test dello 0,7 % (IC del 95%, 0,3-1,4).

Tabella 2—*Esecuzione diagnostica del test del D-dimero**

Risultati del test	Risultati dei criteri standard† — Coorte totale (n = 2.302)		Stima non strutturata < 15% (n = 1.650)		Punteggio canadese < 2 (n = 1.704)		Regola di Charlotte negativa (n = 2.077)	
	EP+	EP–	EP+	EP–	EP+	EP–	EP+	EP–
Positivo	87	603	35	376	35	428	65	501
Negativo	21	1.591	9	1.230	15	1.226	16	1.495
Sensibilità	80,6 (71,8-87,5)		79,6 (64,7–90,2)		70,0 (55,4–82,1)		80,3 (69,9–88,2)	
Specificità	72,5 (70,6–74,4)		76,6 (74,4–78,6)		74,1 (71,9–76,2)		74,9 (72,9–76,8)	
Rapporto di probabilità negativo	0,27 (0,18–0,39)		0,27 (0,15–0,45)		0,40 (0,26–0,59)		0,26 (0,17–0,40)	
Valore predittivo negativo	98,7 (98,0–99,1)		99,3 (98,6–99,6)		98,8 (98,0–99,3)		98,9 (98,3–99,4)	
Probabilità post-test negativa	1,3 (0,8–2,0)		0,7 (0,3–1,4)		1,2 (0,7–2,0)		1,1 (0,6–1,7)	

*I dati sono mostrati come % (IC al 95%) se non indicato diversamente.
†Mostrata per l'intera coorte e per tre dei sottogruppi a basso rischio, stimata utilizzando tre differenti metodi di probabilità clinica pre-test.

Per esaminare il possibile errore legato allo spettro di prevalenza della malattia abbiamo messo in relazione sensibilità, specificità ed il rapporto di probabilità negativa con la prevalenza di EP che era osservata in ognuno degli otto differenti strati di probabilità pre-test: tre per la stima non strutturata ed il punteggio canadese e 2 per la regola di Charlotte. Nessuno dei grafici di regressione presentava una correlazione significativa. La Figura 3 mostra il grafico che mette in relazione il valore predittivo con la prevalenza (R^2 = 0,006, con t test sulla pendenza con valore di p = 0,85; potenza del 29% per evidenziare una correlazione significativa). Il coefficiente di correlazione di Pearson osservato per il grafico della sensibilità in funzione della prevalenza mostrava R^2 = 0,20, con p = 0,27 per il t test sull'inclinazione; il grafico della specificità in funzione della prevalenza mostrava R^2 = 0,38, con p = 0,10 e potenza del 36% (grafici non mostrati). Queste analisi di regressione suggeriscono l'assenza di errore significativo legato allo spettro sull'accuratezza diagnostica del test D-dimero, sia per la probabilità pre-test stimata che per la prevalenza di EP. Questi calcoli non confermano il possibile effetto di spettro e la potenza per determinare una relazione significativa che era di piccole dimensioni per ogni regressione.[15]

FIGURA 3. Grafico del valore predittivo in funzione della prevalenza di EP per otto delle differenti categorie di probabilità pre-test.

DISCUSSIONE

Questo ampio studio monocentrico ha valutato l'accuratezza diagnostica di un test rapido, di pronto uso, del D-dimero di tipo qualitativo in un DE. In una coorte di 2.302 pazienti, abbiamo riscontrato una sensibilità moderata dell'80,5% ed una specificità relativamente alta del 72,5%, ottenendo un valore predittivo negativo dello 0,27. Questi dati sono notevolmente simili alla sensibilità dell'81,8%, alla specificità del 74,2% ed al valore predittivo negativo di 0,24 del test del D-dimero col metodo Simplify riportato recentemente da Hogg e coll.,[3] che hanno valutato 417 pazienti adulti di un DE che si presentavano con dolore toracico di tipo pleurico. I criteri standard per la diagnosi utilizzati da Hogg e coll.[3] erano molto simili ai nostri. Appare alquanto certo che l'accuratezza diagnostica del test del D-dimero Simplify per l'EP differisce significativamente da quella del test di tipo quantitativo utilizzato in soggetti di un DE con simili criteri standard per la diagnosi. Analisi sistematiche hanno evidenziato che la sensibilità ed il valore predittivo negativo di un test del D-dimero di tipo quantitativo, assumendo un limite di normalità di 500 ng/mL (sia con il test di tipo immunoturbidimetrico che immunoenzimatico), è di 93-94% e di 0,12-0,15 rispettivamente quando utilizzato per valutare l'EP in pazienti di un DE.[16,17] Noi abbiamo esaminato le caratteristiche del test del

D-dimero Simplify in un gruppo di pazienti consecutivi e non selezionati con il sospetto di EP. Questo dato e l'assenza di correlazione tra l'efficienza del test e la probabilità pre-test stratificata suggerisce che la modesta efficienza del test del D-dimero Simplify non era probabilmente un risultato legato all'errore di spettro.

Noi ed altri autori[1,2] siamo convinti che una sicura strategia di screening basata sul test del D-dimero per escludere l'EP nel DE dovrebbe permettere di ottenere una probabilità post-test < 1,0%. Se il rapporto di probabilità negativo del test del D-dimero Simplify risulta molto vicino allo 0,27, allora un risultato negativo al D-dimero potrebbe teoricamente produrre una probabilità post-test di EP < 1,0% in ogni popolazione con una probabilità pre-test al di sotto (approssimativamente) del 3,5%. Comunque, questo può non verificarsi nella pratica clinica. Per esempio, in questo studio, nonostante il punteggio canadese < 2 producesse una probabilità pre-test di 2,9%, la misura reale della probabilità post-test di EP era di 1,2% (IC del 95%, 0,8-2,0). Nel nostro campione, l'obiettivo di una probabilità post-test < 1,0% veniva ottenuto solo in presenza di un test del D-dimero Simplify negativo, quando la probabilità pre-test non strutturata era < 15%, che corrispondeva ad una popolazione con solo il 2,7% di prevalenza di EP. In questo modo, la misura effettiva della probabilità post-test di EP era dello 0,7% (IC del 95%, 0,3-1,4%). Noi sottolineiamo che questi risultati sono ottenuti in un DE che appare valutare la presenza di EP ad una soglia molto bassa.

Diversi fattori possono limitare la validità esterna di questo studio. Il limite superiore di confidenza del 95% per la probabilità post-test di EP dello 0,7% successiva ad una stima non strutturata di EP < 15% associata ad un test del D-dimero Simplify negativo era dell'1,4%. Pazienti considerati a basso rischio dai medici provenivano da una coorte di soggetti del DE con prevalenza complessiva di EP del 4,7%. I ricercatori[18,19] in Europa hanno evidenziato che la prevalenza di EP in pazienti giunti presso un DE è > 20%; noi riteniamo che la condizione per la quale i clinici decidono di eseguire un test del D-dimero per escludere l'EP in un DE sia diminuita negli ultimi 10 anni e continua a ridursi negli Stati Uniti ed in Canada.[18,20] L'accuratezza e l'affidabilità della probabilità pre-test valutata in maniera non standardizzata è stata messa in discussione.[21] Abbiamo riscontrato una buona concordanza tra i vari osservatori per il metodo non strutturato di valutazione della probabilità pre-test indipendentemente dal livello di preparazione (Cohen $\kappa = 0,60$).[6] Questi risultati non sono stati ancora riprodotti in altri DE e la variazione tra osservatori nell'interpretazione del test del D-dimero Simplify utilizzato nei DE non è stata esaminata.[22] I nostri continui sforzi per la ricerca nel settore possono mettere i nostri medici in condizione di ricordare le regole decisionali pubblicate e questo può incrementare le loro valutazioni non strutturate. Meno della metà dei pazienti veniva sottoposto a tecniche di imaging diagnostico come parte integrante dello standard diagnostico. Noi utilizziamo ciò che crediamo essere una metodologia di follow-up completa, esplicita e meticolosa.[13] Resta possibile che un paziente con EP possa essere stato dimesso dopo un risultato negativo del test del D-dimero, non essere stato sottoposto a cure mediche ed essere trovato in buona salute al follow-up di 90 giorni. Questa condizione potrebbe aver prodotto una sottostima dei falsi negativi al test del D-dimero. Comunque, abbiamo anche considerato come affetto da EP al momento della diagnosi un paziente con diagnosi di TVP a 89 giorni dopo l'arruolamento nello studio. Questo effetto può aver portato ad una sovrastima dei falsi negativi al test del D-dimero Simplify.

Quando abbiamo interpretato questi dati insieme a quelli di Hogg e coll.[3] e a quelli di analisi sistematiche[16,23] siamo giunti alla conclusione definitiva che il test del D-dimero Simplify possiede un rapporto di probabilità negativo più alto del metodo quantitativo usando una soglia di 500 mg/mL. Inoltre, abbiamo concluso che il test del D-dimero Simplify deve essere utilizzato in una popolazione a rischio molto basso per produrre una probabilità post-test < 1,0%. Un prossimo lavoro confronterà direttamente l'accuratezza diagnostica e l'applicabilità pratica del test del D-dimero Simplify di pronto uso con quello quantitativo misurabile in laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

1 Fesmire FM, Kline JA, Wolf SJ. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2003; 41:257–269

2 Kline JA, Wells PS. ethodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. Ann Emerg Med 2003; 42:266–275

3 Hogg K, Dawson D, Mackway-Jones K. The emergency department utility of Simplify D-dimer(TM) to exclude pulmonary embolism in patients with pleuritic chest pain. Ann Emerg Med 2005; 46:305–310

4 Jones AE, Tayal VS, Sullivan DM, et al. Randomized controlled trial of immediate versus delayed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. Crit Care Med 2004; 32:1703–1708

5 Kline JA, Johnson CL, Webb WB, et al. Prospective study of clinician-entered research data in the emergency department using an internet-based system after the HIPAA Privacy Rule. BMC Med Inform Decis Mak 2004 2005; 4:17

6 Runyon MS, Webb WB, Jones AE, et al. Comparison of the unstructured clinician estimate of low clinical probability for pulmonary embolism to the Canadian score or the Charlotte rule. Acad Emerg Med 2005; 12:587–593

7 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83:416–420
8 Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, et al. Criteria for the safe use of d-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter United States study. Ann Emerg Med 2002; 39:144–152
9 Brown MD, Vance SJ, Kline JA. An emergency department guideline for the diagnosis of pulmonary embolism: an outcome study. Acad Emerg Med 2004; 12:20–25
10 Kline JA, Webb WB, Jones AE, et al. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban U.S. emergency department. Ann Emerg Med 2004; 44:490–503
11 Richman PB, Wood J, Kasper DM, et al. Contribution of indirect computed tomography venography to computed tomography angiography of the chest for the diagnosis of thromboembolic disease in two United States emergency departments. J Thromb Haemost 2003; 1:652–657
12 PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. JAMA 1990; 263:2753–2759
13 Kline JA, Mitchell AM, Runyon MS, et al. Electronic medical record review as a surrogate to telephone follow-up to establish outcome for diagnostic research studies in the emergency department. Acad Emerg Med 2005; 12:1127–1232
14 Bussuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Clin Chem 2003; 49:7–18
15 Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. Ann Intern Med 2005; 137:598–602
16 Brown MD, Lau J, Nelson RD, et al. Turbidimetric D-Dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. Clin Chem 2003; 49:1846–1853
17 Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunoabsorbent assay d-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann Emerg Med 2002; 40:133–144
18 Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2004; 2:1247–1255
19 Righini M, Le Gal G, Perrier A, et al. More on: clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2005; 3:188–189
20 Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2004; 2:1247–1255
21 Sanson BJ, Lijmer JG, MacGillavry MR, et al. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 2000; 83:199–203
22 Rosen M, Sands D, Morris J, et al. Does a physician's ability to accurately assess the likelihood of pulmonary embolism increase with training? Acad Med 2000; 75:1199–1205
23 Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140:589–602

CHEST Dalla ricerca di base alla pratica clinica

Le citochine o i loro antagonisti nel trattamento dell'asma*

Paul M. O'Byrne, MB, FCCP

Le citochine dei T helper (Th) di tipo 2, in particolare l'interleuchina (IL)-4, IL-5 e IL-13 possono essere importanti nello sviluppo dell'asma allergico. Gli anticorpi monoclonali umanizzati (MoAb) contro IL-5 ed un recettore umano solubile ricombinante IL-4 (sIL-4R) sono stati sviluppati come possibili trattamenti. Questi approcci non sono ancora stati dimostrati essere utili nei pazienti con asma persistente. Questo può suggerire che né IL-4 né IL-5 siano importanti nella patogenesi dell'asma. Tuttavia, c'è insufficiente informazione sull'efficacia di sIL-4R e di anti-IL-5 MoAb nell'asma per trarre qualsiasi definitiva conclusione sull'importanza di queste citochine Th2. Inoltre, la somministrazione delle citochine potenzialmente antinfiammatorie IL-12 e di interferone-γ non ha dimostrato benefici nei pazienti asmatici. Al contrario, il trattamento dell'asma grave steroido orale-dipendente con il recettore solubile del tumor necrosis factor-α ha dimostrato dei risultati molto promettenti, suggerendo che questa citochina giochi un ruolo importante nella persistenza dell'asma grave.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:53-59)

Parole chiave: iperreattività delle vie aeree; asma; interferone-γ; interleuchina-4; interluchina-5; interleuchina-13; tumor necrosis factor-α

Abbreviazioni: AHR = iperresponsività delle vie aeree; hMoAb = anticorpo monoclonale umano; IFN = interferone; IL = interluchina; IL-4R = recettore dell'interleuchina-4; sIL-4R = recettore solubile dell'interleuchina-4; TGF = fattore di trasformazione della crescita; Th = T helper; TNF = tumor necrosis factor

Negli ultimi 20 anni c'è stato un enorme incremento nella comprensione del ruolo fondamentale delle citochine nell'iniziazione e nella persistenza dell'infiammazione allergica nell'asma e nel causare i cambiamenti strutturali delle vie aeree, con le associate anormalità fisiologiche che caratterizzano questa patologia. Questa ricerca originò dalle importanti scoperte di Parish e Luckhurst,[1] che riportarono che le cellule T dalle vie aeree, ma non dal sangue periferico, che erano ottenute dai soggetti asmatici, rilasciavano mediatori che promuovevano la chemiochinesi e la chemiotassi degli eosinofili, ma non la chemiochinesi e la chemiotassi dei neutrofili. Successivamente, uno studio fondamentale di Mosmann e coll.[2] identificò dei sottotipi di cellule T-helper (Th) (definiti Th1 e Th2) nei topi, identificando un differente assetto di citochine che le cellule stavano producendo e suggerendo che questi sottotipi giocavano dei ruoli differenti nell'induzione dell'infiammazione allergica. Le citochine prodotte dalle cellule Th2 (che successivamente saranno conosciute come *citochine Th2*) erano l'interleuchina (IL)-3, IL-4, IL-5 e IL-13, le così chiamate *citochine Th1* erano IL-10 e l'interferone (IFN)-γ, mentre altre citochine, come ad esempio IL-12 ed il fattore stimolante-colonie di granulociti-macrofagi erano prodotti da entrambi i sottotipi (Figura 1). Più recentemente, è diventato chiaro che queste definizioni, che è possibile fare usando cellule T del topo, sono più complicate negli esseri umani. Questa in-

*Dalla McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

Per il 2003-2006 il Dr. O'Byrne è, o è stato, consulente per Altana, AstraZeneca, GSK, Roche e Topigen ed ha ricevuto compensi come relatore da Altana, AstraZemeca, GSK e Ono. Ha anche ricevuto sovvenzioni da Altana, AstraZeneca, Aventis, Boeringher Ingheleim, Biolipox, GSK, IVAX e Pfizer.

Manoscritto ricevuto il 13 aprile 2006; revisione accettata il 19 aprile 2006.

Corrispondenza: Paul M. O'Byrne, MB, FCCP, Department of Medicine, McMaster University Medical Center, 1200 Main St West, Hamilton, ON, L8N 3Z5 Canada; e-mail:obyrnep@mcmaster.ca

(CHEST 2006; 130:244-250)
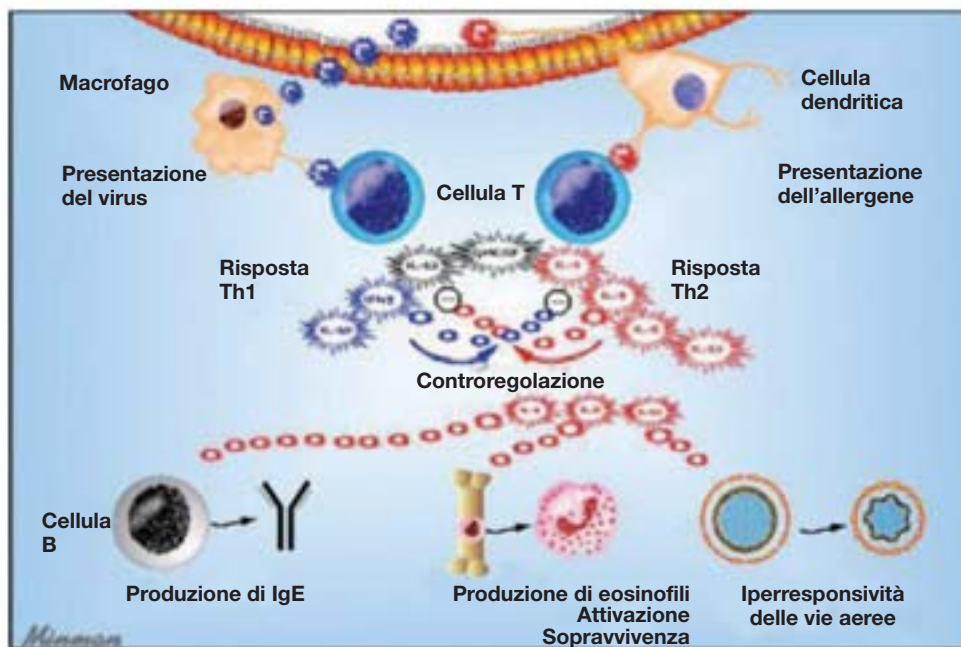
FIGURA 1. Una rappresentazione schematica dell'induzione delle risposte Th1 e Th2 e delle loro associate citochine da parte di virus ed allergeni. Le citochine Th2 IL-4, IL-5 e IL-13 giocano dei ruoli importanti nella produzione di IgE, nella produzione eosinofila e nella loro sopravvivenza e nell'aumento della AHR, rispettivamente.

formazione, tuttavia, aveva importanti implicazioni nella patogenesi dell'asma allergico, poiché i livelli di IL-4 che sono necessari per lo spostamento dell'isotipo IgE,[3] per la sovra-regolazione delle molecole-1 di adesione delle cellule vascolari[4] e per l'aumento dell'impegno di cellule Th nelle vie aeree di soggetti con asma allergico,[5] può anche essere coinvolto nel causare l'eosinofilia delle vie aeree allergene-indotta.[6] In aggiunta, l'attività biologica di IL-5 è specificatamente focalizzata nello sviluppo, differenziazione, reclutamento, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili.[7] L'inalazione allergenica aumenta la produzione di IL-5 nelle vie aeree come misurato nelle cellule T della mucosa delle vie aeree[8] e nello sputo indotto.[9] L'inalazione dell'allergene aumenta anche il numero degli eosinofili nel sangue periferico e dei linfociti che contengono IL-5 intracellulare[10] ed aumenta la porzione di cellule progenitrici $CD34^+$ nel midollo osseo che esprimono la subunità α del recettore di IL-5,[11] suggerendo che la responsività del midollo osseo all'IL-5 è un determinante dell'ampiezza delle risposte eosinofiliche agli allergeni inalati. In aggiunta, IL-13, che stimola lo stesso recettore come IL-4, non è necessario per l'iperresponsività delle vie aeree (AHR) allergene-indotta[12] nei modelli su topo delle risposte allergiche delle vie aeree. Successivamente, le cellule Th2 sono state identificate nella mucosa delle vie aeree dei soggetti asmatici allergici.[13] Questa informazione è risultata nell'ipotesi che la sovra-regolazione delle cellule Th2, con un'associata sotto-regolazione delle cellule Th1, sia responsabile dello sviluppo dell'asma allergico (Figura 1).

Un'altra citochina che può giocare un ruolo nell'iniziazione o nella persistenza dell'infiammazione nell'asma è il tumor necrosis factor (TNF)-α, che è importante nella persistenza dell'infiammazione in altre malattie infiammatorie come l'artrite reumatoide[14] e le malattie infiammatorie dell'intestino.[15] Tuttavia, non tutte le citochine sono proinfiammatorie. Per esempio, nei modelli animali di asma allergico, IL-10[16] e INF-γ[17] hanno dimostrato di attenuare o prevenire l'infiammazione delle vie aeree allergene-indotta.

ANTAGONISTI DELLE CITOCHINE

Un'importante implicazione di questa ricerca che sostiene un ruolo centrale per IL-4, IL-5 e IL-13 o per altre citochine potenzialmente importanti, come il TNF-α o il fattore trasformante di crescita (TGF)-β,[18] nello sviluppo della risposta allergica delle vie aeree è che il blocco della loro azione può essere un approccio terapeutico utile nei pazienti asmatici. Le altre possibilità prese in considerazione sono state trattare i pazienti asmatici con citochine che potevano sotto-regolare l'infiammazione allergica, come ad esempio IL-10, IL-12 o IFN-γ. Pertanto, è stato ne-

cessario sviluppare antagonisti per alcune citochine o somministrarne delle altre direttamente nelle vie aeree di asmatici. Gli sforzi per realizzare questo sono risultati nello sviluppo di anticorpi monoclonali umanizzati (hMoAb) che erano diretti contro IL-5 o un recettore umano ricombinante solubile IL-4 (IL-4R) come un antagonista IL-4 e un recettore solubile TNF-α proteina di fusione IgG_1Fc come un anti-TNF-α. Inoltre, IL-12 e INF-γ sono state somministrate in pazienti asmatici per valutare la loro efficacia. Un riassunto dei risultati dei protocolli sperimentali con l'uso delle citochine è nella Tabella 1.

IL-4R solubile

Due studi sono stati pubblicati sull'efficacia di IL-4R solubile (sIL-4R), somministrata per nebulizzazione come trattamento nei pazienti asmatici. sIL-4R nebulizzata ha un'emivita sierica di circa una settimana ed è stata studiata in pazienti con asma moderata-grave. In uno studio[19] due dosi di IL-4R (500 o 1.500 µg) sono state confrontate con il placebo in pazienti la cui terapia con steroidi inalatori era stata interrotta. Lo studio dimostrava che sIL-4R (in particolare la dose più elevata) era significativamente migliore rispetto al placebo per la maggior parte degli indici relativi al controllo dell'asma, che deterioravano con la sospensione della terapia corticosteroidea nel braccio placebo dello studio. In un altro studio leggermente più ampio,[20] sono stati studiati 62 pazienti con asma moderata che richiedevano una terapia con steroidi inalatori. Ancora una volta la dose più elevata di sIL-4R studiata (3.000 µg) prevenne sia un declino del FEV_1 che un aumento dei sintomi asmatici, che si è verificato nel gruppo placebo, quando sono stati sospesi i corticosteroidi inalatori. Alcuni dubbi sono stati sollevati sul basso numero di pazienti e non ci sono ancora stati, al momento attuale, ulteriori risultati che confermassero questi promettenti risultati in pazienti con asma persistente in studi clinici più ampi.

Anti-IL5 hMoAbs

L'approccio più estesamente valutato nell'uso delle anti-citochine è stato fatto usando anti-IL-5 hMoAb. Il primo di tali studi[21] ha esaminato gli effetti di un trattamento con un anti-IL-5 hMoAb (mepolizumab) sulla risposta e sull'infiammazione delle vie aeree allergene-indotta. In questo studio, 24 soggetti con una lieve asma allergica sono stati trattati con una o due dosi di anti-IL-5 (2,5 o 10 mg/kg somministrati con una singola infusione e.v.) o placebo. Sono stati esaminati gli effetti del trattamento sui livelli degli eosinofili nel sangue e nelle vie aeree (misurati nello sputo indotto) e sulla risposta allo stimolo allergenico inalatorio somministrato a 1 settimana ed a 4 settimane dopo il trattamento. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con anti-IL-5 hMoAb ha significativamente ridotto il numero di eosinofili nel sangue e di eosinofili nello sputo per almeno 4 settimane. Questa è stata un'informazione importante poiché ha confermato un ruolo centrale per IL-5 nello sviluppo della eosinofilia ematica e delle vie aeree a seguito di un'inalazione allergenica, ma hMoAb non ha avuto alcun effetto significativo nelle risposte tardive allergene-indotte o sull'iperreattività delle vie aeree all'istamina misurata sia prima che dopo l'inalazione dell'allergene. Tuttavia, i ricercatori non hanno potuto dimostrare alcun effetto dell'inalazione dell'allergene sulla responsività delle vie aeree all'istamina in due delle tre occasioni nelle quali veniva misurata in condizioni basali nei gruppi di trattamento. L'impossibilità di dimostrare cambiamenti significativi nella AHR allergene-indotta rende impossibile l'interpretazione degli effetti del trattamento attivo sulla AHR allergene-indotta. Pertanto, questo studio non può essere utilizzato per sostenere o confutare un ruolo importante per gli eosinofili nel determinare variazioni nella AHR allergene-indotta.

Un'altra ragione per la quale l'anti-IL-5 hMoAb non può essere completamente efficace in questo modello clinico di asma è stato identificato da Flood-Page e coll.[22] Questi ricercatori hanno dimostrato che, mentre il trattamento con mepolizumab ha ridotto marcatamente il numero di eosinofili circolanti e nello sputo, ha ridotto il numero degli eosinofili nel tessuto delle vie aeree di solo il 55% ed il numero degli eosinofili nel midollo osseo del 52% nelle 20 settimane di trattamento e non ha normalizzato il numero degli eosinofili in entrambi i comparti. Questo suggerisce che c'è una ridondanza in questo, come in molti altri, sistemi biologici e che altre citochine, come ad esempio IL-3, hanno un ruolo nella eosinofilopoiesi,[23] mentre altre, come il fattore stimolante-colonie granulociti-macrofagi[24] sono importanti nella sopravvivenza eosinofilica e nella persistenza nei tessuti. Un altro studio[25] ha dimostrato che il trattamento con mepolizumab ha ridotto il livello delle proteine nella matrice extracellulare tenascin, lumican ed il protocollagene III nella membrana basale reticolare della mucosa bronchiale nelle biopsie delle vie aeree di soggetti asmatici ed era associata con una significativa riduzione del numero degli eosinofili delle vie aeree che esprimevano l'RNA messaggero per TGF-ß e con una riduzione della concentrazione di TGF-ß nel BAL, implicando l'esistenza di un ruolo per in rilascio di TGF-ß nel rimodellamento delle vie aeree nei pazienti con asma allergico.

Tabella 1—*Riassunto degli studi umani che hanno esaminato l'efficacia degli antagonisti delle citochine nel trattamento dell'asma***

Studio	Pazienti N.	Gravità dell'asma	Farmaci quotidiani	Disegno dello studio	Intervento	Trattamento	Parametri	Risultati
Borish e coll.[19]	25	Moderata	ICS	DB, R, Pl	Sospensione steroidi	IL-4R inalatoria 0,5 e 1,5 mg in dose singola	FEV_1, sintomi e sicurezza	Miglioramento FEV_1 e dei sintomi per la dose 1,5 mg
Borish e coll.[20]	62	Moderata	ICS	DB, R, Pl	Sospensione steroidi	IL-4R inalatoria 0,75, 1,5 e 3,0 mg/sett. x 12 sett.	FEV_1, sintomi e sicurezza	Nessun peggioramento del FEV_1 o dei sintomi per dose 3,0 mg
Leckie e coll.[21]	24	Lieve	Nessuno	DB, R, Pl	Stimolo allergenico	Mepolizumab, 2,5 mg/kg, 10 mg/kg e.v.	Eos sangue e sputo; EAR, LAR e AHR	Riduzione degli eos. su sangue e sputo; nessun effetto sugli altri parametri
Kips e coll.[26]	26	Grave	ICS e/o OCS	DB, R, Pl	Nessuno	SCH 55700, 0,3 mg/kg	Eos sangue e sputo sintomi e funzione polmonare	Miglioramento FEV1 a 24 h dopo dose 0,3 mg/kg
Flood-Page e coll.[25]	24	Lieve	Nessuno	DB, R, Pl	Sangue e midollo osseo Biopsie delle vie aeree	Mepolizumab 750 mg x 3 per 20 sett.	Eos sangue, midollo osseo e tissutale	Riduzione degli eos nel midollo del 52% e nel tessuto del 55%
Howarth e coll.[27]	17	Grave	ICS alta dose, OCS e LABA	Aperto	Nessuno	Etanercept 25 mg s.c. 2 volte/sett. per 12 sett.	Sintomi, funzione QOL, AHR, FeNO e sputo indotto	Miglioramento sintomi, AHR e funzionalità polmonare
Berry e coll.[28]	10	Grave	ICS alta dose, OCS e LABA	DB, R, Pl, CO	Nessuno	Etanercept 25 mg s.c. 2 volte/sett. per 10 sett.	Sintomi, funzione AHR, FeNO e sputo indotto	Miglioramento sintomi, QOL, funzionalità polmonare e AHR

*ICS = corticosteroidi inalatori; OCS = corticosteroidi orali; LABA = β_2-agonisti a lunga durata d'azione; DB = doppio cieco; R = randomizzato; Pl = controllato con placebo; CO = crossover; EAR = risposta asmatica precoce; LAR = risposta asmatica tardiva; eos = eosinofili; QOL = qualità di vita; FeNO = frazione di ossido nitrico esalato.

Mepolizumab può anche essere valutato in pazienti con asma persistente in uno studio che è stato sino ad ora riportato solo in un abstract. Lo studio includeva più di 300 pazienti con un'asma scarsamente controllata ed il trattamento con mepolizumab non ha migliorato alcun indice di controllo dell'asma; tuttavia la più alta dose di mepolizumab ha significativamente ridotto il rischio di sviluppo di gravi esacerbazioni asmatiche di circa il 50%. È stato anche valutato[26] un secondo anti-IL-5 hMoAb (SCH55700) in un gruppo di pazienti con asma grave che non erano responsivi al convenzionale trattamento, incluse alte dosi di corticosteroidi inalatori o orali. Lo studio ha dimostrato che l'anticorpo riduceva il numero degli eosinofili circolanti e determinava un lieve, ma significativo, miglioramento del FEV_1 dopo il trattamento con la dose più bassa, ma non sono stati osservati altri miglioramenti clinici.

Recettore solubile TNF

Recentemente sono stati pubblicati due studi che hanno valutato il possibile ruolo del TNF-α nella patogenesi dell'asma grave. Il primo studio[27] ha dimostrato che i livelli di TNF-α nel BAL, l'espressione genetica del TNF-α ed il numero di mastociti immunoreattivi erano aumentati nei pazienti con un'asma grave corticosteroide-dipendente. Un successivo studio in aperto[27] è stato intrapreso in 17 di questi pazienti con il recettore solubile TNF-α - IgG1Fc proteina di fusione, 25 mg somministrato due volte al settimana per 12 settimane di trattamento, che migliorò i sintomi asmatici, la funzionalità polmonare (un miglioramento di 0,24 L nel FEV_1 ed un miglioramento di 0,33 L in FVC) e la AHR in questi pazienti con asma grave.

Questi imponenti risultati, anche se non controllati, sono stati confermati da un secondo studio[28] usando etanercept (25 mg due volte la settimana per 10 settimane di trattamento) in 10 pazienti con asma refrattaria, ma questa volta in uno studio placebo-controllato, doppio cieco, crossover. Ancora una volta, lo studio ha dimostrato che, confrontato con pazienti affetti da asma lieve-moderato e soggetti di controllo, i pazienti con asma refrattaria avevano un aumento dell'espressione del recettore 1 per il TNF-α e dell'enzima di conversione del TNF-α nei monociti del sangue periferico. La terapia con etanercept era associata con un significativo incremento della AHR alla metacolina (miglioramento medio, 3,5 raddoppiando la concentrazione), un miglioramento nel punteggio della qualità di vita correlata all'asma ed un miglioramento di 0,32 L nel FEV_1 post-broncodilatatore.

Altri antagonisti delle citochine in sviluppo

Molte altre citochine sono state identificate come possibile obiettivo per intervento nei pazienti asmatici. Queste includono IL-9, che è prodotto dalle cellule T, eosinofili, neutrofili e mastociti e che hanno un ruolo importante nello sviluppo mastocitario[29] e nell'accumulo nei tessuti,[30] come del resto nell'iperplasia delle ghiandole mucose,[30] nell'eosinofilia delle vie aeree[31] e nell'AHR[30,31] nei topi. Analogamente, la citochina Th2 IL-13 ha un ruolo critico nel mediare la AHR allergene-indotta e la metaplasma mucosa nei topi e sono state descritte associazioni tra i livelli IL-13 delle vie aeree o anormalità nel gene di IL-13 con asma.[32] Un'altra potenziale candidata è la citochina IL-1, che è stato dimostrato giocare un ruolo nelle risposte allergiche delle vie aeree in modelli di roditori.[33] È stato dimostrato che la mancanza nei topi del recettore tipo-I dell'IL-1 riduce l'eosinofilia delle vie aeree e riduce AHR nei topi sensibilizzati all'ovoalbumina.[34] Sino ad ora non ci sono ancora report di sperimentazioni cliniche con hMoAb o di altri approcci diretti contro queste citochine; tuttavia, questi studi sono anticipati con grande interesse.

Citochine per trattare l'asma

Due citochine con un potenziale per attenuare o prevenire lo sviluppo dell'infiammazione allergica sono state valutate negli esseri umani. Queste sono IL-12 e IFN-γ. Bryan e coll.[35] hanno valutato i benefici della IL-12 umana ricombinante sottocutanea (SC) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, nel quale i pazienti con lieve asma allergica atopica erano sottoposti ad iniezioni settimanali di IL-12 umana ricombinante SC a dose progressive di 0,1, 0,25 e 0,5 µg/kg o placebo. Le risposte agli allergeni inalatori erano misurate prima della prima iniezione e dopo l'ultima iniezione. Il trattamento con IL-12 ha determinato una significativa riduzione nella conta degli eosinofili ematici e nell'eosinofilia dell'escreato 24 ore dopo il challenge allergenico. IL-12 ha anche determinato un trend non significativo verso il miglioramento della AHR indotta dall'allergene ma non ha avuto un significativo effetto sulla risposta asmatica tardiva. Tuttavia, dopo la somministrazione di IL-12 due soggetti sono stati esclusi dallo studio con aritmie cardiache.

Anche IFN-γ è stato valutato come un possibile trattamento per l'asma grave steroido-dipendente. Questo è stato sostenuto dall'evidenza che il trattamento di pazienti con una grave dermatite atopica con ricombinante IFN-γ determinava un miglioramento clinico così come una riduzione del numero di eosinofili circolanti.[36] I pazienti erano trattati con iniezioni s.c. quotidiane di IFN-γ o placebo, 0,05

mg/m^2 per 90 giorni.[37] Mentre la conta degli eosinofili circolanti si riduceva dopo il trattamento con IFN-γ, non differivano tra i due gruppi la dose di prednisone orale, il FEV_1 e gli andamenti del picco di flusso espiratorio.

Conclusioni

Gli approcci terapeutici diretti contro IL-4 o IL-5 non sono stati riportati avere chiaramente un successo nei pazienti con asma persistente. Le ragioni di questo probabilmente includono la possibilità che né IL-4 né IL-5 siano importanti nella patogenesi dell'asma. Questo è plausibile poiché i pazienti asmatici, anche coloro che sono atopici, hanno degli altri stimoli oltre agli allergeni che causano dei sintomi, come ad esempio i virus e gli inquinanti atmosferici. Inoltre, non sembra che siano richiesti gli eosinofili per tutte le manifestazioni cliniche dell'asma. Gli studi delle risposte infiammatorie durante le esacerbazioni asmatiche hanno dimostrato che solo dal 50 al 60% delle esacerbazioni sono associate con un incremento della eosinofilia delle vie aeree.[38] Inoltre, l'immunopatologia dell'asma è complessa con molte differenti citochine, chemochine e mediatori lipidici che sono coinvolti in differenti aspetti della malattia e con una ridondanza nelle attività biologiche di questi mediatori. Per esempio, anche IL-13 è importante nella produzione di IgE e molti mediatori sono stati implicati nella migrazione eosinofila. Pertanto, è improbabile che avere come obiettivo una singola citochina possa essere utile in tutti i pazienti. Vale la pena notare, tuttavia, che gli studi che hanno riportato l'uso di sIL-4R e mepolizumab hanno entrambi prevenuto il deterioramento asmatico al momento della sospensione della terapia corticosteroidea inalatoria ed hanno ridotto il numero delle esacerbazioni asmatiche, eventi che sono stati associati in alcuni pazienti con incrementi nel numero degli eosinofili delle vie aeree. Infine, è probabile che non tutti i pazienti asmatici risponderanno a questi interventi terapeutici. I corticosteroidi inalatori e/o orali sono molto efficaci in molti pazienti nel ridurre o nell'eliminare l'eosinofilia delle vie aeree e questo è associato con miglioramenti nel controllo dell'asma. I pazienti studiati nei trial con anti-IL5 hMoAb, che hanno valutato l'efficacia nei pazienti con asma persistente, sono stati coloro con asma moderata-grave che stavano già usando un'ampia quota di farmaci antiasmatici. Non è scontato da questi report se questi pazienti avevano un'eosinofilia delle vie aeree che era associata con uno scadente controllo asmatico. Se non lo era, è difficile prevedere come hMoAb potesse migliorare il controllo dell'asma.

Se queste osservazioni con anti-IL5 hMoAb o SIL-4R fossero supportate in studi futuri, vi potrebbe essere sufficiente evidenza per concludere che le citochine Th2 non sono importanti nella patogenesi dell'asma? Non necessariamente. In effetti sarebbe un errore fondamentale trarre questa conclusione. Questo perché il blocco degli eventi Th2-mediati non necessariamente invertirà rapidamente la patologia rilevante dal punto di vista fisiologico che era infatti direttamente causata dai mediatori Th2. Una prima evidenza dai modelli di topo di stimolo allergenico cronico suggerisce che alterando il pattern di citochine Th2 si possono avere effetti maggiori nello sviluppo di un rimodellamento delle pareti delle vie aeree funzionalmente importante. Pertanto, è importante ricordare che la mancanza di un rapido effetto clinico non deve essere considerata come una prova che una specifica citochina non è coinvolta nella patogenesi dell'asma. Piuttosto, può essere un'indicazione che la terapia deve essere iniziata più precocemente nel corso della malattia. I disegni dello studio richiesti per valutare i ruoli di IL-4 o IL-13, che non hanno effetti diretti sull'accumulo degli eosinofili nelle vie aeree, nei soggetti asmatici saranno più difficili da sviluppare e possono richiedere una durata del trattamento più lunga se i benefici sono raggiunti attraverso una riduzione delle IgE o un miglioramento della AHR nei pazienti asmatici.

In contrasto con questi ambigui risultati del trattamento con anti-IL-5 hMoAb o sIL-4R, i risultati di due studi[27,28] usando il recettore solubile TNF-α etanercept sono stati molto promettenti; in particolare perché sono state studiate popolazioni di pazienti con asma che era molto difficile da gestire. Questi studi sostengono fortemente un ruolo importante per il TNF-α nel causare un asma grave steroido-resistente e potrebbero supportare lo sviluppo di altri approcci terapeutici che abbiano come bersaglio TNF-α o i suoi meccanismi di trasmissione dei segnali intracellulari. Infine, l'uso di citochine per un trattamento che possa attenuare o prevenire le risposte allergiche infiammatorie, come ad esempio IL-12 o INF-γ, non è stato finora molto promettente.

Bibliografia

1 Parish WE, Luckhurst E. Eosinophilia VI, spontaneous synthesis of chemokinetics, chemotactic, complement receptor-inducing activities for eosinophils by bronchial T lymphocytes of asthmatic-bronchitic patients. Clin Allergy 1982; 12:475–488

2 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986; 136:2348–2357

3 Bossie A, Brooks KH, Krammer PH, et al. Activation of murine B cells from different tissues with different mitogens: isotype distribution of secreted immunoglobulins in the presence and absence of IL-4-containing T cell supernatants. J Mol Cell Immunol 1987; 3:221–226
4 Masinovsky B, Urdal D, Gallatin WM. IL-4 acts synergistically with IL-1 to promote lymphocyte adhesion to microvascular endothelium by induction of vascular adhesion molecule-1. J Immunol 1990; 145:2886–2895
5 Bentley A, Ying S, Gaga M, et al. Tissue eosinophilia and increased numbers of cell expressing mRNA for IL-4 and IL-5 occur in asthma but not bronchiectasis. J Allergy Clin Immunol 1998; 101:S107–S144
6 Zangrilli JG, Shaver JR, Cirelli RA, et al. SVCAM-1 levels after segmental antigen challenge correlate with eosinophil influx, Il-4 and Il-5 production, and the late-phase response. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1346–1353
7 Sanderson CJ. The biological role of interleukin 5. Int J Cell Cloning 1990; 8:147–153
8 Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation. J Clin Invest 1992; 90:1414–1424
9 Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:640–647
10 Hallden G, Hellman C, Gronneberg R, et al. Increased levels of IL-5 positive peripheral blood eosinophils and lymphocytes in mild asthmatics after allergen inhalation provocation. Clin Exp Allergy 1999; 29:595–603
11 Sehmi R, Woods L, Watson RM, et al. Allergen-induced increases in IL-5 a subunit expression on bone marrow derived CD34 cells from asthmatic subjects: a novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophil differentiation.
12 Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. Science 1998; 282:2258–2261
13 Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH-2 like bronchoalveolar T-lymphocyte populations in atopic asthma. N Engl J Med 1992; 326:298–304
14 Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, et al. Anti-TNFα therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. Rheumatology International 2006; 26:209–214
15 Siddiqui MAA, Scott LJ. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Drugs 2005; 65: 2179–2208
16 Hawrylowicz CM. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. J Exp Med 2005; 202:1459–1463
17 Tang C, Inman MD, van Rooijen N, et al. Th type 1-stimulating activity of lung macrophages inhibits Th2- mediated allergic airway inflammation by an IFN- -dependent mechanism. J Immunol 2001; 166:1471–1481
18 Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor- and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. Eur Respir J 2006; 27:208–229
19 Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma: a phase I/II randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1816–1823
20 Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 107:963–970
21 Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000; 356:2144–2148
22 Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:199–204
23 Dorman SC, Sehmi R, Gauvreau GM, et al. Kinetics of bone marrow eosinophilopoiesis and associated cytokines after allergen inhalation. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 565–572
24 Park CS, Choi YS, Ki SY, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways. Eur Respir J 1998; 12:872–878
25 Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. J Clin Invest 2003; 112:1029–1036
26 Kips J, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1655–1659
27 Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNFα) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. Thorax 2005; 60:1012–1018
28 Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor in refractory asthma. N Engl J Med 2006; 354:697–708
29 Godfraind C, Louahed J, Faulkner H, et al. Intraepithelial infiltration by mast cells with both connective tissue-type and mucosal-type characteristics in gut, trachea, and kidneys of IL-9 transgenic mice. J Immunol 1998; 160:3989–3996
30 Temann UA, Geba GP, Rankin JA, et al. Expression of interleukin 9 in the lungs of transgenic mice causes airway inflammation, mast cell hyperplasia, and bronchial hyperresponsiveness. J Exp Med 1998; 188:1307–1320
31 McLane MP, Haczku A, van de Rijn M, et al. Interleukin-9 promotes allergen-induced eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness in transgenic mice. Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19:713–720
32 Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu XY, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. Science 1998; 282:2258–2261
33 Nakae S, Komiyama Y, Yokoyama H, et al. IL-1 is required for allergen-specific T(h) 2 cell activation and the development of airway hypersensitivity response. Int Immunol 2003; 15:483–490
34 Schmitz N, Kurrer M, Kopf M. The IL-1 receptor 1 is critical for Th2 cell type airway immune responses in a mild but not in a more severe asthma model. Eur J Immunol 2003; 33:991–1000
35 Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000; 356:2149–2153
36 Hanifin JM, Schneider LC, Leung DYM, et al. Recombinant interferon-γ therapy for atopic-dermatitis. J Am Acad Dermatol 1993; 28:189–197
37 Boguniewicz M, Schneider LC, Milgrom H, et al. Treatment of steroid-dependent asthma with recombinant interferon-γ. Clin Exp Allergy 1993; 23:785–790
38 Fahy JV, Kim KW, Liu J, et al. Prominent inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:843–852

Toracentesi eco-guidata*

David Feller-Kopman, MD, FCCP

I versamenti pleurici rappresentano un problema molto comune che ogni anno negli Stati Uniti coinvolge circa un milione e mezzo di persone. Negli ultimi anni la disponibilità di ecografi portatili ha permesso un notevole miglioramento della valutazione e del trattamento dei pazienti con malattie pleuriche. Questo articolo passerà in rassegna la letteratura che supporta l'uso dell'ecografia per la valutazione dei pazienti con malattie pleuriche e tratterà alcuni aspetti pratici che riguardano l'uso dell'ecografia.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:60-65)

Parole chiave: effusione pleurica; gestione pratica; ultrasuoni

Abbreviazioni: ACEP = American College of Emerency Physicians; AMA = American Medical Association; CPT = current procedural terminology (terminologia procedurale attuale)

Ogni anno negli Stati Uniti circa un milione e mezzo di persone si presenta con versamento pleurico.[1] Negli ultimi anni la disponibilità di ecografi portatili ha permesso un notevole miglioramento della valutazione e del trattamento dei pazienti con malattie pleuriche. I vantaggi dell'ecografia rispetto alla radiografia standard del torace e alla TAC includono l'assenza di radiazioni, la trasportabilità, la possibilità di avere immagini in tempo reale e la possibilità di effettuare una valutazione dinamica. È stato dimostrato che l'ecografia è più sensibile della radiografia nell'identificare la presenza di liquido pleurico,[2] e sebbene essa sia leggermente meno sensibile della TC, l'ecografia si effettua più facilmente ed è più sensibile nel distinguere l'ispessimento dal versamento pleurico.[3] Sebbene ci sia una curva di apprendimento associata all'uso dell'ecografia questa è ancora breve.[4] L'ecografia è anche un eccellente strumento di insegnamento e noi la usiamo routinariamente per spiegare meglio l'esame obiettivo agli studenti di medicina.[5] L'American Medical Association supporta l'uso dell'ecografia da parte di coloro che non sono radiologi. È responsabilità dei medici di altre specialità, quali pneumologi e rianimatori, anestetisti, medici di pronto soccorso e chirurghi sviluppare linee guida per il training e includere questa tecnologia nella pratica clinica quotidiana. Questo articolo passerà in rassegna la letteratura che supporta l'uso dell'ecografia per la valutazione dei pazienti con malattie pleuriche e tratterà alcuni aspetti pratici che riguardano l'uso dell'ecografia, particolarmente per coloro che non sono radiologi.

Aspetti tecnici

L'ecografia del torace è limitata in primo luogo dalla riflessione degli ultrasoni da parte dell'aria e delle ossa. La finestra acustica è pertanto limitata agli spazi intercostali. Per fortuna la presenza del liquido pleurico fornisce un buon contrasto per le lesioni pleuriche sia a livello della pleura parietale che viscerale e può essere facilmente osservata tra il polmone areato iperecogeno e il diaframma, fegato, milza o rene. L'esame dello spazio pleurico con l'ecografia risulta migliore quando si usa una sonda alla frequenza di 3,5-5 MHz.[6] Questa frequenza fornisce un'eccellente risoluzione e penetrazione che permette la visualizzazione delle strutture profonde del

*Dal Department of Interventional Pulmonology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA.
Manoscritto ricevuto il 13 gennaio 2006; revisione accettata il 16 febbraio 2006.

Corrispondenza: David Feller-Kopman, MD, FCCP, Interventional Pulmonology, Beth Israel Deaconess Medical Center, One Deaconess Rd, Suite 201, Boston, MA 02215; e-mail: dfellerk@bidmc.harvard.edu
(CHEST 2006; 129:1709-1714)

FIGURA 1. Spazio pleurico destro. Il diaframma si vede a destra dell'immagine. Il fegato è usato come riferimento per l'ecogenicità delle altre strutture. Il polmone areato si vede come galleggiare nel liquido pleurico ipoecogeno. (©2006 da *Ultrasound Guided Procedures and Investigations*, Armin Ernst, David Feller-Kopman, eds., Taylor and Francis, New York, NY 2006, Riprodutto col permesso di Routlege/Taylor & Francis Group, LLC).

torace. Tutte le sonde a ultrasuoni sono dotate di un incavo in un lato che corrisponde ad un punto sullo schermo che si trova tipicamente nell'angolo in alto a sinistra (Figura 1). Per convenzione, l'incavo nel sensore è diretto in senso apicale. È pertanto necessario rotare l'immagine sullo schermo di 90° in senso orario mentalmente per correlare l'immagine ecografia con l'anatomia del paziente. In pratica, con la sonda sulla parte posteriore del paziente, la parte sinistra dello schermo è apicale e quella destra è caudale, la parte superiore è posteriore e quella basale è anteriore. La sonda dovrebbe essere mossa in direzione superiore-inferiore così come trasversalmente al torace, nello spazio intercostale.

La pelle e il tessuto sottocutaneo si vedono come strati multipli con l'ecogenicità dei tessuti molli e la pleura parietale e quella viscerale si vedono come due linee ipercogene, di solito di spessore inferiore a 2 mm.[7] In assenza di liquido pleurico, l'identificazione della pleura parietale e viscerale iperecogene può essere difficile.[6,8] Il polmone areato si mostra come un pattern di echi intensi dovuti ad artefatti. Quando l'aria penetra nel polmone durante l'inspirazione, gli echi si intensificano e la struttura diventa iperecogena. Il movimento del polmone durante la respirazione produce un segno a "scivolamento" o "gliding" e il movimento dinamico permette di identificare la pleura viscerale e il parenchima. I movimenti diaframmatici possono anche essere visualizzati in tempo reale e rappresentano un punto chiave quanto si inizia un esame ecografico dello spazio pleurico. Il fegato viene usato come riferimento per definire il riflesso ipoecogeno, esoecogeno e iperecogeno (Figura 1).

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DEI VERSAMENTI

Diversi studi hanno dimostrato che l'ecografia può essere utile nel distinguere i versamenti trasudativi da quelli essudativi. Uno studio precoce dimostrava che la presenza di liquido organizzato o settato è essudato nel 74% dei casi,[9] studi più recenti suggeriscono che il liquido organizzato, settato o meno, o i versamenti omogeneamente esogeni, sono sempre essudati. Tuttavia, non sempre il contrario corrisponde al vero. Sebbene i trasudati siano quasi sempre anecogeni, il versamento anecogeno può essere sia essudato che trasudato. La presenza di ispessimento pleurico associata ad anomalia parenchimale si correla anche con la presenza di versamento pleurico e versamenti omogeneamente esogeni sono tipicamente associati a emorragia o empiema.[10] Chiaramente, per poter correlare le caratteristiche ecografiche dei versamenti, è necessaria più esperienza rispetto a quella richiesta per la sola identificazione del liquido pleurico. La presenza di setti nelle immagini ecografiche predice la necessità di un intervento pleurico quale la fibrinolisi intrapleurica o l'asportazione chirurgica ed è anche associata ad un maggior tempo di mantenimento del tubo di drenaggio e di ospedalizzazione.[11] Questi dati comunque venivano riportati prima del recente trial di Moskell e coll.,[12] che suggerisce la mancanza di efficacia del trattamento fibrinolitico. Il ruolo esatto della ecografia nel predire il trattamento invasivo resta da stabilire.

Con l'ecografia si può stimare la quantità di liquido nella cavità pleurica e quando si esaminano i pazienti in posizione supina, la quantità di liquido stimata con l'ecografia si correla meglio con la quantità di liquido reale rispetto a quella che si stima con la radiografia in decubito laterale.[13] Due punti importanti nell'usare questo metodi di valutazione del volume del liquido sono i seguenti: il trasduttore deve essere perpendicolare al torace, perché un angolo obliquo sovrastimerebbe o sottostimerebbe il volume ed inoltre nei pazienti con torace largo il liquido si distribuirà su una vasta superficie, perciò la quantità di liquido vista con l'ecografo sarà sottostimata.

Poiché l'ispessimento pleurico può essere anecogeno, la sola presenza di uno spazio ecoprivo non garantisce la presenza di versamento pleurico. I cambiamenti dinamici includono il cambiamento di forma con i movimenti respiratori e la presenza di densità ecogene mobili sono considerate la *conditio sine qua non* del versamento pleurico.[14] Alcuni autori[15,16] parlano di "segnale del colore", che significa che i cambiamenti di colore che si osservano durante la respirazione o il battito cardiaco si utilizzano per evidenziare versamenti piccoli o localizzati.

L'ecografia è stata anche studiata nei pazienti con versamento a camicia. Usando la TC come gold

standard, l'ecografia ha dimostrato una sensibilità del 95% nell'identificare le lesioni pleuriche in questo gruppo di pazienti.[3] Come uno si aspetterebbe, la capacità dell'ecografia di identificare le malattie parenchimali o mediastiniche è più limitata rispetto alla TC. I vantaggi dell'eco comunque includono la portabilità, i costi, l'assenza di esposizione alle radiazioni e la possibilità di eseguire procedure guidate in tempo reale al letto del paziente. È stato dimostrato che l'ecografia è utile ad ottenere un'adeguata quantità di liquido nei piccoli versamenti (definiti come obliterazione di meno della metà dell'emidiaframma), indipendentemente dal fatto ce la raccolta fosse saccata o meno.[17]

Toracentesi eco-guidata

La toracentesi è considerate una procedura semplice con poche complicanze. L'incidenza di pneumotorace tuttavia va dal 20 al 39%.[18] I fattori procedurali che riducono l'incidenza di pneumotorace includono l'esecuzione da parte di personale esperto[19] e l'uso della guida ecografica.[18,20,21]

Sebbene non esistano trial randomizzati in cieco che confrontano la toracentesi guidata dall'ecografia vs l'esame obiettivo, diversi studi hanno associato l'uso della guida ecografica con una più bassa incidenza di complicanze. Grogan e coll.[18] hanno dimostrato una riduzione significativa nell'occorrenza di pneumotorace quando si utilizzava l'ecografia per il posizionamento dell'ago (0% vs circa il 29%). Una riduzione simile nell'incidenza di pneumotorace è stata riportata da Raptopoulos e coll.[21] (18% vs 3%). Ciò si è dimostrato vero in presenza di grandi o piccole quantità di liquidi, per la toracentesi diagnostica o terapeutica e in assenza di liquido. Forse di maggior rilevanza clinica è il fatto che il numero di pneumotoraci che richiedevano toracostomia si riduceva usando l'eco-guida.[21,22]

La maggior parte degli studi sulla toracentesi ecoguidata non si basa sulla guida in tempo reale per l'inserimento dell'ago, ma l'ago viene inserito subito dopo l'identificazione di un sito appropriato. È interessante notare che usando questa tecnica se l'ago viene inserito in ritardo, per esempio dopo che il radiologo ha eseguito l'eco ed il paziente torna in piedi, non si ha riduzione dell'incidenza di pneumotorace.[21]

Un altro beneficio dell'ecografia sta nel fatto che il successo della toracentesi aumenta anche dopo che quella guidata dall'esame clinico non ha avuto risultato positivo. Diversi studi[9,17,23] suggeriscono che il liquido può essere ottenuto anche fino all'88% dei pazienti dopo una toracentesi tradizionale che non ha avuto esito. Forse è ancora più importante notare che nel 58% dei casi in cui il liquido non si aspirava l'inserzione dell'ago avveniva sotto il diaframma.[23] Diacon e coll.[24] hanno dimostrato che l'ecografia aumenta la probabilità di trovare il sito esatto del 26% e diminuisce il numero di punture a vuoto, in particolare riduce del 10% le inserzioni di ago potenzialmente pericolose rispetto alle tecniche di identificazioni del liquido tramite esame obiettivo o radiografia del torace.

I rianimatori possono facilmente imparare a eseguire le tecniche ecografiche necessarie per eseguire l'ecografia nelle UTI e lo possono fare senza una preparazione radiologica ufficiale. Mayo e coll.[4] evidenziavano un'incidenza dell'1,3% di pneumotorace nel loro studio su 232 toracentesi eco-guidate in pazienti che richiedevano ventilazione meccanica. È improbabile che i pazienti nelle UTI siano messi seduti, un'operazione che richiede almeno due operatori. In generale, valutiamo la parete laterale del torace con il paziente supino in posizione ipsilaterale con il braccio portato sopra il torace in direzione opposta. Questa posizione è la più facile per il paziente e l'operatore e i versamenti di entità moderata possono essere evidenziati facilmente. In caso di versamenti minori, la testata del letto deve essere sollevata oppure facciamo scivolare il paziente vicino all'estremità del letto in modo che la sonda possa essere posizionata posteriormente.

Pneumotorace

Sebbene uno pneumotorace possa essere facilmente visto attraverso una radiografia o una TC, la portabilità dell'ecografo rende l'esame particolarmente interessante per escludere uno pneumotorace postprocedurale. La perdita della scivolabilità del polmone così come la perdita di artefatti a "coda di cometa" sono fortemente associati a presenza di aria nel cavo peurico.[25] Gli artefatti a coda di cometa sono causati da riverberi ecogeni del polmone areato e appaiono come opacità che si estendono dalla linea pleurica all'estremità dell'immagine. Lo scivolamento polmonare può essere limitato anche da lesioni pleuroparenchimali o da paralisi diaframmatiche e pertanto la principale utilità dell'eco per la valutazione dello pneumotorace si riferisce proprio alla possibilità di escluderlo. Ciò significa che la presenza di artefatti a coda di cometa e la presenza di scivolamento polmonare permettono di escludere la presenza di pneumotorace con un valore predittivo negativo pari al 100%.[26,27] Sebbene l'eco possa escludere la presenza di uno pneumotorace, non permette di valutarne le dimensioni ed è pertanto necessaria una radiografia standard. Lichtenstein e coll.[28] hanno recentemente revisionato l'utilizzo del-

l'eco per l'identificazione dello pneumotorace e descritto la visualizzazione del "punto polmonare" in modalità tempo-movimento come un segno specifico (100%) per identificare lo pneumotorace. È anche importante per lo pneumologo notare che in un recente piccolo studio si usava l'ecografia per escludere l'occorrenza di pneumotorace dopo biopsia transbronchiale.[29]

Implicazioni pratiche

L'American Medical Association (AMA) si esprime in questi termini sul valore dell'immagini ecografiche:

> l'esecuzione dell'ecografia va oltre lo scopo della comune pratica medica... in medicina esistono ampie e diverse indicazioni e diverse applicazioni dell'ecografia... la prerogativa del medico di effettuare l'ecografia dovrebbe essere specificata sui moduli specifici... lo staff di ciascun ospedale dovrebbe revisionare e approvare i criteri per garantire la possibilità di effettuare l'ecografia basandosi sul background e sul training sull'uso di questa tecnologia e raccomandare che questi criteri siano concordi con il training e la formazione standard di ciascun medico nella sua rispettiva specialità.[30]

Si afferma che l'ecografia non deve essere eseguita in modo esclusivo dai radiologi e l'AMA fornisce anche rimborsi per i medici ben addestrati.

L'American College of Emergency Physicians (ACEP), per esempio, ha preparato un documento[31] in cui si specifica lo scopo della pratica, il training e il miglioramento della qualità dell'ecografia in medicina d'urgenza. Entrambi questi documenti[32] supportano l'uso dell'ecografia da parte dei membri delle loro società e spiegano il modo per ottenere e mantenere la competenza, così come quello per assicurare il controllo di qualità. Sfortunatamente l'American College of Chest Physicians, l'American Thoracic Society e la Society of Critical Care Medicine non hanno ancora sviluppato o pubblicato le loro raccomandazioni. Poiché l'uso dell'ecografia si sta espandendo tra gli pneumologi e gli intensivisti,[33,34] abbiamo bisogno di sviluppare una politica che si occupi di questi problemi così come del modo di addestrare i nostri studenti su una procedura di cui loro sicuramente avranno bisogno e che diventi facile come la broncoscopia con il flessibile.

Per acquisire le tecniche necessarie e per inserire l'ecografia nella pratica clinica, coloro che non sono radiologi devono essere addestrati. Il training per l'acquisizione e l'interpretazione delle immagini include lezioni, dimostrazioni e soprattutto tutoraggio da parte di un esperto. L'ACEP suggerisce un corso di due giorni (16 h) per coprire tutti gli aspetti dell'ecografia diretto ai medici dei reparti di medicina d'urgenza, ma riconosce che per coloro che desiderano imparare una sola applicazione dell'ecografia la durata del training possa essere ridotta.[31] Per una singola applicazione, l'ACEP raccomanda da 3 a 4 ore di didattica e da 2 a 4 ore di pratica in laboratorio. Malgrado sia difficile determinare le competenze acquisite basandosi solo sul numero di esami effettuati, l'ACEP suggerisce almeno 25 casi documentati e revisionati per ciascuna applicazione primaria. I casi dovrebbero essere sia normali che patologici, e il training per non perdere la manualità deve essere continuato.[31] Negli Stati Uniti esistono diversi corsi ECM sull'argomento e la partecipazione dell'American College of Chest Physicians e della Society for Critical Care Medicine alle sessioni sull'ecografia sono aumentate in maniera quasi esponenziale. Inoltre, corsi autodidattici sull'ecografia pleurica sono disponibili on-line (www.sonographytraining.com). Una continua verifica di qualità per l'operatore e l'apparecchiatura è indispensabile. Come suggerisce l'AMA sarà responsabilità delle nostre società sviluppare linee guida specifiche per l'addestramento standard.

Gli pneumologi dovrebbero revisionare i codici della terminologia procedurale attuale (CPT) con i loro esperti economici e la terza parte pagante, perché i rimborsi per la procedura variano in base alla regione anche all'interno di uno stesso stato. I codici più comunemente usati per la toracentesi sono 32000 e 32002. Il codice 32000 descrive "toracentesi, puntura del cavo pleurico per aspirazione, iniziale o successiva" ed ha associato un rimborso di circa $190,69 (non presso istituzioni) e $82,00 (presso istituzioni) in Massachusetts (www.catalog.ama-assn.org/Catalog/cpt/cpt_search.jsp?_requestid=244532). Il codice 32002, comunque, è descritto come "toracentesi con inserzione di drenaggio" ed è associato ad un rimborso di circa $223,87 (non presso istituzioni) e $132,94 (presso istituzioni) in Massachusetts. Questo codice è diverso dal 32020 "toracotomia con drenaggio" (ascesso, emotorace, empiema) pagato $222,00 (non presso istituzioni e presso istituzioni) in Massachusetts. Questi codici distinguono la toracentesi diagnostica, quando si usa un ago piccolo, da quella terapeutica quando si usa il kit contenente ago e catetere e da quella in cui si usa il drenaggio con tracheostomia. Il medico pertanto dovrebbe documentare appropriatamente quando esegue una toracentesi terapeutica usando il codice 32002 se ha usato un kit con catetere.

I codici più comunemente usati per la toracentesi eco-guidata per i medici/intensivisti sono 76942 ("ecoguida per posizionamento dell'ago [biopsia, aspirazione, iniezione, localizzazione] supervisione e interpretazioni delle immagini"); 76937 ("eco-guida per accesso vascolare che richiede valutazione eco-

grafica dei potenziali siti d'accesso, documentazione della pervietà del vaso, visualizzazione in tempo reale dell'ingresso dell'ago nel vaso, con registrazione continua [lista separata oltre al codice della procedura primaria]"); e 76604 ("ecografia, torace, B-scan [incluso mediastino] e/o in tempo reale con documentazioni delle immagini") [www.catalog.ama-assn.org/Catalog/cpt/cpt_search.jsp?_requestid=244532]. Dovrebbe essere comunque notato che i codici menzionati sono la componente tecnica e possono essere usati soltanto dai servizi che possiedono l'apparecchiatura per ecografia. Per il rimborso del personale si usa il modificatore "-26". Poiché il rimborso per la componente tecnica è più alto di quello per la competenza professionale, può essere più conveniente per l'ufficio o la divisione del medico acquistare l'ecografo piuttosto che usare quello dell'ospedale. A Boston il rimborso per il codice 76942 è pari a $175,00 ($138,56 per l'apparecchiatura, $36,44 per il personale), e il rimborso per il codice 76937 è di $38,13 ($21,25 per l'apparecchiatura, $16,88 per il personale) [www.cms.hhs.gov/apps/pfslookup/].

È responsabilità del medico assicurarsi dell'addebitamento dei costi e della giusta documentazione, e il lettore dovrebbe conoscere le richieste locali delle compagnie di assicurazione e degli esperti di addebitamento. È anche importante discutere la questione con la terza parte pagante poiché può succedere che questa richieda una lettera dal responsabile della radiologia dell'istituto che dichiara la vostra competenza. Questo è un altro dei motivi per cui è opportuno che le nostre società assumano un ruolo attivo per fare in modo che noi stessi siamo in grado di determinare le competenze.

Inoltre, per usare i codici CPT, è indispensabile un'adeguata documentazione. Per l'ecografia deve essere conservata una copia, cartacea o non, delle immagini. Questo deve essere fatto in rispetto delle linee guida dellaHealth Insurance Portability and Accountability Act, e tutti i dati che identificano il paziente devono essere salvaguardati se le immagini sono conservate elettronicamente.

Limiti dell'ecografia

Prima di usare l'ecografia per tutte le toracentesi ci sono alcuni aspetti che bisogna considerare. In primo luogo non esistono studi in cieco randomizzati che dimostrino un miglioramento degli outcome. Poiché sarebbe difficile, se non impossibile, disegnare questi trial, dobbiamo necessariamente basarci su un'evidenza di grado B. Gli pneumologi esperti posso effettuare una toracentesi in tutta sicurezza senza l'eco-guida.[35] In questo momento i rischi e benefici di effettuare una toracentesi eco-guidata devono essere valutati da caso a caso. Ovviamente, i benefici che sia lo pneumologo a effettuare la toracentesi, rispetto al radiologo, consistono nella continuità della gestione, nella garanzia che si stia effettuando la procedura appropriata (diagnostica vs terapeutica) e nel fatto che lo pneumologo è addestrato a interpretare i risultati delle analisi del liquido pleurico e può fornire un follow-up specifico. Ci sono casi comunque in cui lo pneumologo che non effettua l'ecografia chiede al collega radiologo di effettuare la procedura. Inoltre, alcune piccole raccolte saccate si drenerebbero meglio con la guida della TC piuttosto che dell'eco. In secondo luogo, esistono diversi apparecchi disponibili, ciascuno con specifici vantaggi o svantaggi. L'investimento iniziale, può essere notevole (da $25.000 a $40.000), sebbene si possano trovare apparecchi nuovi o di seconda mano molto più economici anche su Internet per esempio su e-Bay. Inoltre, ci sono i costi di mantenimento e di materiali di ricambio come le fodere sterili e la stampante. Terzo, probabilmente la cosa più importante, l'assicurazione di qualità deve essere elevata ed avere priorità. Anche se è facile apprendere la tecnica, sono necessarie lezioni teoriche e pratiche. Come per altre procedure, la competenza dipende dal numero di esami effettuati e pertanto è opportuno effettuarne un certo numero regolarmente.

Sommario

L'ecografia è un sistema semplice da imparare che non solo migliora il valore dell'esame obiettivo ma ha anche il vantaggio specifico di essere portabile e semplice e può fornirci una valutazione del cavo pleurico in tempo reale. Il suo utilizzo aumenta la sensibilità e riduce la frequenza delle complicanze associate a toracentesi e pertanto sta diventando velocemente uno standard tra le procedure guida. Come pneumologi e intensivisti è giusto che acquisiamo le tecniche ecografiche per le malattie pleuriche e come guida per gli accessi vascolari e per la valutazione dei traumi. È fondamentale che lo pneumologo si adoperi per fare diventare l'ecografia parte della pratica clinica quotidiana, per creare opportunità didattiche per i membri delle nostre società e per inserire l'ecografia nel programma di training degli studenti.

Bibliografia

1 Light RW. Pleural diseases, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001
2 Gryminski J, Krakowka P, Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. Chest 1976; 70:33–37

3 Yu CJ, Yang PC, Wu HD, et al. Ultrasound study in unilateral hemithorax opacification. Image comparison with computed tomography. Am Rev Respir Dis 1993; 147:430–434
4 Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, et al. Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2004; 125:1059–1062
5 Rozycki GS, Pennington SD, Feliciano DV. Surgeon-performed ultrasound in the critical care setting: its use as an extension of the physical examination to detect pleural effusion. J Trauma 2001; 50:636–642
6 Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD. Real-time chest ultrasonography: a comprehensive review for the pulmonologist. Chest 2002; 122:1759–1773
7 Mathis G. Thoraxsonography: part I. Chest wall and pleura. Ultrasound Med Biol 1997; 23:1131–1139
8 Tsai TH, Yang PC. Ultrasound in the diagnosis and management of pleural disease. Curr Opin Pulm Med 2003; 9:282–290
9 Hirsch JH, Rogers JV, Mack LA. Real-time sonography of pleural opacities. AJR Am J Roentgenol 1981; 136:297–301
10 Yang PC, Luh KT, Chang DB et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol 1992; 159:29–33
11 Chen KY, Liaw YS, Wang HC et al. Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema. J Ultrasound Med 2000; 19:837–843
12 Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med 2005; 352:865–874
13 Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. Radiology 1994; 191:681–684
14 Marks WM, Filly RA, Callen PW. Real-time evaluation of pleural lesions: new observations regarding the probability of obtaining free fluid. Radiology 1982; 142:163–164
15 Wu RG, Yang PC, Kuo SH, et al. "Fluid color" sign: a useful indicator for discrimination between pleural thickening and pleural effusion. J Ultrasound Med 1995; 14:767–769
16 Wu RG, Yuan A, Liaw YS, et al. Image comparison of real-time gray-scale ultrasound and color Doppler ultrasound for use in diagnosis of minimal pleural effusion. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:510–514
17 Kohan JM, Poe RH, Israel RH, et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracentesis. Am Rev Respir Dis 1986; 133:1124–1126
18 Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al. Complications associated with thoracentesis: a prospective, randomized study comparing three different methods. Arch Intern Med 1990; 150:873–877
19 Bartter T, Mayo PD, Pratter MR, et al. Lower risk and higher yield for thoracentesis when performed by experienced operators. Chest 1993; 103:1873–1876
20 Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, et al. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? Chest 2003; 123:418–423
21 Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, et al. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. AJR Am J Roentgenol 1991; 156:917–920
22 Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ, et al. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. J Clin Ultrasound 2005; 33:442–446
23 Weingardt JP, Guico RR, Nemcek AA Jr, et al. Ultrasound findings following failed, clinically directed thoracenteses. J Clin Ultrasound 1994; 22:419–426
24 Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. Chest 2003; 123:436–441
25 Targhetta R, Bourgeois JM, Chavagneux R, et al. Ultrasonic signs of pneumothorax: preliminary work. J Clin Ultrasound 1993; 21:245–250
26 Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. Intensive Care Med 1999; 25:383–388
27 Maury E, Guglielminotti J, Alzieu M, et al. Ultrasonic examination: an alternative to chest radiography after central venous catheter insertion? Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:403–405
28 Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. Crit Care Med 2005; 33:1231–1238
29 Reissig A, Kroegel C. Accuracy of transthoracic sonography in excluding post-interventional pneumothorax and hydropneumothorax: comparison to chest radiography. Eur J Radiol 2005; 53:463–470
30 American Medical Association. Res. 802 I, Reaffirmed: Sub.Res. 108 A. Privileging for ultrasound imaging. Available at: http://www.ama-assn.org/apps/pf_newpf_online?f_n browse/doc policyfiles/HnE/H-230.960.HTM. Accessed February 15, 2006
31 American College of Emergency Physicians. AECP policy statement: emergency ultrasound guidelines. 2001. Available at: www.acep.org/NR/rdonlyres/8024079E-28E8-4875-93E6-6867EA705A2A/0/ultrasound_guidelines.pdf. Accessed February 15, 2006
32 American College of Surgeons. Ultrasound examinations by surgeons. 1998. Available at: www.facs.org/fellows_info/statements/st-31.html. Accessed February 16, 2006
33 Beaulieu Y, Marik PE. Bedside ultrasonography in the ICU: part 1. Chest 2005; 128:881–895
34 Beaulieu Y, Marik PE. Bedside ultrasonography in the ICU: part 2. Chest 2005; 128:1766–1781
35 Aelony Y. Thoracentesis without ultrasonic guidance: infrequent complications when performed by an experienced pulmonologist. J Bronchology 2005; 14:200–202

CHEST Postgraduate education corner

REVIEWS CONTEMPORANEE IN CRITICAL CARE

Diagnosi e trattamento delle polmoniti associate al ventilatore (VAP)*

Ilana Porzecanski, MD; David L. Bowton, MD, FCCP

La polmonite associata al ventilatore (ventilator-associated pneumonia, VAP) è l'infezione nosocomiale più frequente in UTI. I pazienti che contraggono VAP hanno tassi di mortalità più elevati e ricoveri in UTI e in ospedale più prolungati. Dato che ci sono altre possibili cause di febbre, leucocitosi e infiltrati polmonari, i criteri diagnostici clinici sono eccessivamente sensibili nella diagnosi di VAP. L'utilizzo di colture quantitative di secrezioni broncopolmonari nell'algoritmo diagnostico determina un uso inferiore di antibiotici e probabilmente una mortalità inferiore. In merito alla diagnosi microbiologica, non è chiaro se l'uso di un particolare metodo di campionamento (broncoscopico o non broncoscopico), quando messo in coltura quantitativamente, sia associato con un miglioramento dell'outcome. È probabile che un ritardo nella somministrazione di antibioticoterapia adeguata sia collegato con un aumento della mortalità. Quindi, lo scopo della antibioticoterapia iniziale dovrebbe essere di fornire rapidamente una copertura antibiotica per tutti i patogeni probabili e poi di restringere o mirare lo spettro antibiotico basandosi sul risultato delle colture quantitative. Otto giorni di terapia antibiotica sembrano equivalenti a 15 giorni di terapia eccetto quando vengano trattati organismi Gram-negativi non fermentanti lattosio. In quest'ultima situazione, durate del trattamento più prolungate sembrano ridurre il rischio di ricaduta dopo sospensione della terapia antibiotica. Un approccio basato su linee-guida che utilizzino gli antibiogramma locali dell'ospedale o dall'UTI può aumentare la probabilità che si usi un'antibioticoterapia iniziale adeguata e ridurre l'utilizzo globale di antibiotici e la pressione selettiva per microrganismi multifarmaco-resistenti che ne deriva.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:66-73)

Parole chiave: antibiotici; farmacoterapia; diagnosi; polmonite nosocomiale; review; terapia; polmonite da ventilatore

Abbreviazioni: CPIS = punteggio clinico di infezione polmonare (clinical pulmonary infection score), MRSA= Stafilococco aureo meticillino-resistente; MDR = multifarmaco-resistenti; NNIS = Sistema Nazionale di Sorveglianza sulle Infezioni (National Nosocomial Infection Surveillance System); PSB = protected specimen brush; AT = aspirato tracheale; VAP = polmonite associata al ventilatore (ventilator associated pneumonia); UTI = Unità di Terapia Intensiva

La polmonite da ventilatore continua ad essere la più comune infezione nosocomiale in Unità di Terapia Intensiva (UTI), costituendo quasi un terzo del totale delle infezioni nosocomiali.[1-4] I pazienti che sviluppano VAP hanno un outcome peggiore e ricoveri più prolungati in UTI e in ospedale.[1-3,5-7] Tra il 10 e il 20% dei pazienti che richiedono una ventilazione meccanica per più di 48 ore svilupperanno VAP, con incidenza di mortalità tra il 15 e il 50%.[5,8,9] La VAP sembra essere un fattore di rischio indipendente di morte con un raddoppiamento del tasso di mortalità direttamente attribuibile alla VAP.[8] Questo dato tuttavia non è uniforme e dipende dalla popolazione di pazienti e dall'organismo infettan-

*Dalla Section on Critical Care, Department of Anesthesiology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC.

Dr. Bowton riceve un supporto da Theravance, Inc. and Parion Sciences, ed è consulente dello Speaker's Bureau for Wyeth Pharmaceuticals. Dr. Porzecanski non ha conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto l'1 febbraio 2006; revisione accettata il 30 marzo 2006.

Corrispondenza: David L. Bowton, MD, FCCP, Section on Critical Care, Department of Anesthesiology, Medical Center Blvd, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157-1009; e-mail: dbowton@wfubmc.edu

(CHEST 2006; 130:597-604)

te.[5,10-12] La durata del ricovero in UTI dei pazienti con VAP è aumentata mediamente di 6,1 giorni, e l'aumento dei costi può arrivare fino a $40.000 per paziente.[8]

DIAGNOSI

La valutazione del paziente con sospetta VAP dovrebbe iniziare con un'ampia anamnesi ed esame obiettivo[2,13,14] e una radiografia del torace per determinare il grado di interessamento del parenchima e la presenza di eventuali complicanze quali un versamento pleurico o cavitazioni.[3,15] Criteri spesso applicati per la diagnosi di VAP sono la presenza di un nuovo infiltrato sulla radiografia del torace con almeno due elementi tra: febbre superiore ai 38°C, leucocitosi o leucopenia, e secrezioni purulente.[3] Un algoritmo diagnostico standardizzato, che utilizza dati clinici e microbiologici, viene utilizzato dal Sistema di Sorveglianza Nazionale sulle Infezioni Nosocomiali (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) per facilitare l'applicazione di criteri coerenti nel riportare la polmonite nosocomiale. Sono stati anche proposti il punteggio clinico di infezione polmonare (clinical pulmonary infection score, CPIS) (che usa dati microbiologici) o un CPIS modificato (che non usa dati microbiologici), per migliorare la concordanza di diagnosi tra clinici e ricercatori. Un CPIS > 6 è spesso considerato come compatibile con una diagnosi di polmonite.[16] Le Tabelle 1 e 2 riportano sia i criteri NNIS che CPIS per la diagnosi di polmonite nosocomiale. La colonizzazione delle vie aeree nei pazienti intubati è frequente e la presenza di microrganismi potenzialmente patogeni nelle secrezioni tracheali, in assenza di correlati clinici non è suggestiva di VAP.[17-19] Inoltre, ci sono altre cause comuni di febbre e infiltrati polmonari nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e l'applicazione di questi soli criteri clinici porterà a diagnosi di VAP in un gran numero di pazienti che probabilmente non hanno la polmonite. Recentemente, Miller e coll.[20] hanno confrontato i criteri NNIS con il sospetto clinico confermato da colture quantitative del BAL in 292 pazienti traumatizzati. I criteri NNIS e l'identificazione clinica confermata dal BAL mostravano una simile incidenza di VAP, confermando l'utilità epidemiologica dei criteri NNIS. Tuttavia, se applicati ai singoli pazienti, utilizzando i risultati del BAL come criterio standard, i criteri NNIS avevano una sensibilità dell'84% e una specificità del 69%. Analogamente, il CPIS non ha dimostrato in modo consistente né un miglioramento nell'accuratezza diagnostica quando utilizzato come aggiunta nelle decisioni cliniche né riproducibilità del punteggio quando utilizzato come strumento di ricerca per classificare i pazienti.[21,22]

Esami colturali non quantitativi di aspirati tracheali contengono spesso batteri quando non vi sono né evidenze cliniche né radiografiche di infezioni (falsi positivi) ed isolamenti che non possono essere confermati da altri metodi (campionamento broncoscopico o post-mortem).[23] Dal 40 al 60% dei pazienti che rispondono ai criteri clinici di VAP non avranno la conferma della diagnosi da parte di un metodo oggettivo alternativo come le colture quantitative dei campioni di protected specimen brush (PSB) o di BAL o di esami anatomopatologici di tessuto polmonare.[23,24] Una metanalisi[25] di 23 studi sull'uso del BAL per la diagnosi di VAP ha riscontrato una sensibilità tra il 22 e il 93% (media ± DS, 73 ± 18%) e una specificità tra il 45 e il 100% (media 82 ± 19%).

Soglie spesso applicate alle colture quantitative per

Tabella 1—*Criteri clinici del NNIS per la diagnosi di polmonite**

Radiologici
- Due o più radiografie seriali del torace con infiltrati o cavitazioni o consolidamenti di nuova insorgenza o progressivi e persistenti (una radiografia è sufficiente in pazienti senza malattie cardiopolmonari sottostanti)

Clinici
- Uno dei seguenti:
  - Febbre > 38°C (> 100,4°F) senza altre cause riconosciute
  - Conta dei globuli bianchi < 4.000/µL o ≥ 12.000/µL
  - Per adulti ≥ 70 anni, alterazioni nello stato mentale senza altre cause riconosciute
- E almeno due dei seguenti:
  - Nuova insorgenza di espettorato purulento o cambiamento nelle caratteristiche dell'espettorato o aumento nelle secrezioni respiratorie o nella necessità di aspirazione
  - Nuova insorgenza o peggioramento della tosse, dispnea o tachipnea
  - Rantoli o rumori respiratori bronchiali
  - Peggioramento dello scambio gassoso, aumentata necessità di ossigeno, aumentato supporto respiratorio

Microbiologia (opzionale)
- Risultati positivi delle colture (uno): emocolture (non correlato ad altre origini), liquido pleurico, colture quantitative da BAL o PSB, cellule nel BAL contenenti batteri intracellulari ≥ 5%

*Da Miller et al.[20]

Tabella 2—*Criteri clinici CPIS per la diagnosi di polmonite**

Variabili	Punti		
	0	1	2
Temperatura, °C	Da ≥ 36,1 a ≤ 38,4	Da ≥ 38,5 a ≤ 38,9	Da ≥ 39 a ≤ 36
Conta g. bianchi, /µL	Da ≥ 4.000 a ≤ 11.000	< 4.000 a > 11000	
Secrezioni:	Assenti	Presenti, non purulente	Presenti, purulente
PaO_2/frazione inspiratoria di ossigeno	> 240 o ARDS		≤ 240 e non ARDS
Radiografia del torace	Assenza di infiltrati	Infiltrati diffusi o irregolari "a chiazze"	Infiltrati localizzati
Microbiologia	Crescita scarsa o assente	Crescita moderata o intensa; aggiungere un punto per lo stesso microrganismo alla colorazione di Gram	

*Da Luyt et al.[21]

la diagnosi di VAP sono di 10^3 cfu/mL per il PSB, 10^4 cfu/ml per il BAL e 10^5 cfu/ml o 106 cfu/ml per gli aspirati tracheali. È importante riconoscere che ciascuna di queste soglie è un compromesso tra la sensibilità e le specificità e che nessuna soglia arbitraria dovrebbe essere utilizzata durante l'isolamento per le diagnosi.[26,27] Comunque, il numero di batteri in coltura non è l'unica analisi delle secrezioni respiratorie che può essere utilizzata. Un esame delle secrezioni con colorazione di Gram può essere utile, specialmente nell'ottica di diminuire la probabilità di polmonite. Uno striscio con colorazione di Gram di un aspirato tracheale senza batteri o senza cellule infiammatorie in un paziente la cui terapia antibiotica non è stata cambiata negli ultimi tre giorni ha un valore predittivo negativo del 94% per la diagnosi di VAP.[28] In aggiunta, il medico deve tenere in considerazione l'influenza dell'adeguatezza del campione su ciascun test. Numerose variabili, compreso il volume di liquido di lavaggio utilizzato per ottenere il BAL e il precedente uso di antibiotici sono stati dimostrati in grado di influenzare l'accuratezza e specialmente la sensibilità delle tecniche di coltura quantitativa.[29] Risultati colturali falsamente negativi possono essere l'esito di una scadente tecnica di campionamento o della somministrazione di antibiotici nelle precedenti 24-72 ore.[26,30,31] Quindi, tutti i campioni biologici dovrebbero idealmente essere ottenuti prima di intraprendere il trattamento antimicrobico. In pazienti con una probabilità clinica molto elevata di polmonite o in cui il rischio di non trattare adeguatamente l'infezione è elevato (esempio shock settico), bisognerebbe prendere in considerazione l'utilizzo di una soglia per le colture 10 volte inferiore al solito.[26,31]

Mentre le emocolture hanno un impatto molto basso in pazienti con un sospetto di VAP, e molti pazienti non presenteranno versamento pleurico, le colture di questi siti normalmente sterili possono confermare la presenza o l'assenza di polmonite o di infezione extrapolmonare.[32] Quindi, per i pazienti bisognerebbe prendere in considerazione il prelievo di campioni ematici e la toracentesi diagnostica prima dell'inizio degli antibiotici ogni volta in cui è possibile.

Indipendentemente dalle metodiche utilizzate, la concordanza tra gli approcci o le tecniche diagnostiche è, al meglio, imperfetta.[33-35] Poiché non c'è un "gold standard" per una diagnosi di VAP, non è in questo momento possibile sviluppare un algoritmo diagnostico basato sull'evidenza e universalmente applicabile.[29] Una discussione più rilevante rispetto a quale approccio diagnostico sia più accurato, è quale approccio diagnostico sia associato con il miglior outcome clinico. Fagon e coll.[36] hanno confrontato una strategia non invasiva che utilizzava colture qualitative di aspirati tracheali con una strategia di gestione invasiva che utilizzava un BAL quantitativo o campioni di PSB ottenuti broncoscopicamente, in uno studio clinico randomizzato prospettico che ha arruolato più di 200 pazienti in ciascun gruppo. Nel gruppo di gestione invasiva, si sono riscontrati significativamente meno morti a 14 giorni (16% contro 25%, $p = 0,02$) e un inferiore utilizzo di antibiotici (11,9 giorni liberi da antibiotici contro 7,7 giorni liberi da antibiotici, $p = 0,001$). Inoltre, se corretta per la gravità di malattia, anche la mortalità a 28 giorni era inferiore nel gruppo con strategia invasiva. È importante notare che i ricercatori hanno utilizzato risultati di colture quantitative ottenute invasivamente con una strategia che utilizzava risultati di colture qualitative di aspirati tracheali (AT). Comunque, la broncoscopia non è prontamente disponibile in molti centri e, anche quando lo è, può non essere rapidamente disponibile in tutti momenti. Il campionamento broncoscopico è anche gravato da costi e rischi che sono più grandi di quelli associati con AT o BAL non-broncoscopico. I BAL broncoscopici messi in coltura quantitativamente e i prelievi di AT hanno dimostrato caratteristiche di prestazioni (sen-

sibilità, specificità, valore predittivo) simili ai campioni raccolti tramite broncoscopia in molti studi.[37-40] Non vi sono stati studi prospettici controllati con potenza adeguata per confrontare gli outcome utilizzando campioni invasivi e non invasivi quando entrambi venivano messi in coltura quantitativamente. Tuttavia, piccoli studi prospettici e studi che utilizzavano l'appaiamento di casi suggeriscono che utilizzare aspirati tracheali messi in coltura quantitativamente o PSB o BAL messi in coltura quantitativamente fornisca un simile outcome per i pazienti.[41-43] La scelta finale della strategia utilizzata per diagnosticare la VAP sarà dipendente da considerazioni di esperti locali, dalla disponibilità di personale per svolgere la procedura, dal rischio percepito per il paziente, dall'esperienza e dal costo.[36,44] In molti centri, che realizzano che la somministrazione di antibiotici può alterare i risultati di colture e che riconoscono che ritardi anche relativamente brevi nell'istituzione di una terapia antibiotica adeguata sono associati con un'aumentata mortalità,[45] l'immediata disponibilità di colture quantitative di aspirati tracheali o di BAL non-broncoscopici è un forte argomento in favore del loro uso.

Trattamento

L'immediata istituzione di una terapia antibiotica è un caposaldo nel trattamento della VAP. Ritardi anche relativamente brevi nella somministrazione di una terapia antibiotica adeguata sono associati con un'aumentata mortalità.[36,45-47] Mentre molti autori hanno utilizzato i termini *adeguata* e *appropriata*, e *inadeguata* e *inappropriata* in modo intercambiabile, in questo articolo utilizzeremo i termini adeguato e inadeguato. Si definisce terapia antibiotica adeguata la somministrazione di almeno un antibiotico a una dose appropriata a cui i microrganismi isolati sono sensibili. Iregui e coll.[45] hanno trovato una mortalità più elevata in pazienti in cui la somministrazione di terapia antibiotica adeguata era ritardata (mortalità 69,7% contro 28,4%, p = 0,001). In questo studio, il gruppo ritardato riceveva antibiotici circa 16 h più tardi rispetto al gruppo in cui non c'era ritardo (28,6 ± 58 h contro 12,5 ± 4,2 h dal soddisfacimento dei criteri per la diagnosi di VAP, rispettivamente). Questo intervallo di tempo relativamente ristretto in cui un'adeguata terapia deve essere iniziata, può spiegare il riscontro che cambiare la terapia antimicrobica una volta che i risultati colturali sono disponibili, non riduce il modo apprezzabile l'eccesso di mortalità associato con una terapia iniziale inadeguata.[47-50]

La ragione più comune per cui la terapia antibiotica iniziale è inadeguata è che i patogeni responsabili sono resistenti agli antibiotici inizialmente prescritti.[48,49] I patogeni resistenti agli antibiotici sono una causa sempre più frequente di tutte le polmoniti, ma specialmente di VAP. I patogeni farmaco-resistenti più frequentemente riportati in molti studi sono *Pseudomonas aeruginosa* e *Staffilococco aureo* meticillino-resistente (MRSA), ma anche Acinetobacter sp. e Klebsiella sp. multiresistenti sono comuni in molti ospedali. Quindi, una volta che si è deciso di trattare un paziente per una VAP, la scelta degli antibiotici dovrebbe essere basata sui fattori di rischio per patogeni multi-resistenti (MDR) e sull'antibiogramma locale dell'ospedale.[3,51] I fattori di rischio per organismi MDR sono elencati in Tabella 3, ma sembrano essere particolarmente importanti la durata della ventilazione meccanica (e dell'ospedalizzazione) e la precedente esposizione agli antibiotici.[52] All'aumentare della durata dell'ospedalizzazione o della ventilazione meccanica, aumenta allo stesso modo la probabilità di infezione da organismi resistenti. Quindi, è frequente suddividere le VAP in "insorgenza precoce" e "insorgenza tardiva". La polmonite ad insorgenza precoce è spesso definita come quella che insorge al o prima del giorno 5, mentre la polmonite ad insorgenza tardiva insorge dopo. Mentre il rischio riportato di Pseudomonas e MRSA è associato in modo consistente con la durata dell'ospedalizzazione, è importante notare che più del 40% di VAP ad insorgenza precoce possono essere dovute a MRSA o Pseudomonas, e che questo può aumentare fino a più del 60% nelle VAP ad insorgenza tardiva.[53-54] Quindi MRSA e Pseudomonas devono essere presi in considerazione in ciascun paziente con uno o più dei fattori di rischio in Tabella 3, indipendentemente dalla loro durata di ospedalizzazione.

Poiché una terapia antibiotica iniziale è tanto importante nel ridurre la mortalità da VAP, quando i pazienti sono a rischio di organismi MDR, la terapia iniziale dovrebbe essere ampia e provatamente efficace contro patogeni MDR, specialmente *P aeruginosa* e MRSA, e adattata all'antibiogramma locale. Le attuali linee guida[3] suggeriscono che questo richieda solitamente tre antibiotici: due farmaci di

Tabella 3—*Fattori di rischio per patogeni MDR**

Antibiotici nei precedenti 90 giorni
Ospedalizzazione nei precedenti 90 giorni
Ospedalizzazione presente ≥ 5 giorni
Durata della ventilazione meccanica ≥ 7 giorni
Anamnesi positiva per frequenza regolare in un centro di terapia infusiva o dialisi
Ricovero in casa di cura
Terapia o malattia immunosoppressiva
Frequenza elevata di antibiotico-resistenza nella comunità o nella UTI

*Dall'American Thoracic Society[3] e Trouillet et al.[52]

classi diverse attive sullo Pseudomonas e un terzo per gli MRSA. Un regime empirico raccomandato per questi pazienti è: una cefalosporina anti-pseudomonas (cefepime, ceftazidime) e un carbapenemico anti-pseudomonas (imipenem, meropenem) o un ß-lattamico/inibitore delle ß-lattamasi (piperacillina/tazobatctam) più un fluorchinolonico anti-pseudomonas (ciprofloxacina, levofloxacina) o un aminoglicosidico (amikacina, gentamicina, tobramicina) più linezolid o vancomicina.[3] La scelta iniziale dei principi attivi dovrebbe anche tenere conto di quali antibiotici il paziente abbia ricevuto nelle 2 settimane precedenti, con l'attenzione a non ripetere la stessa classe di antimicrobici se possibile, dato che la recente esposizione ad un antibiotico può generare resistenze verso l'intera classe.[55,56] In pazienti con sospetta VAP che non presentano fattori di rischio per patogeni MDR (Tabella 3), è appropriata una terapia antibiotica a spettro limitato. Gli antibiotici raccomandati sono i seguenti: ceftriaxone o un fluorchinolonico, o ampicillina/sulbactam o ertapenem.[3] La scelta della terapia antibiotica è basata sui fattori di rischio del paziente, sulla recente esposizione a specifiche classi di antibiotici e sull'antibiogramma locale. Dal momento che i dati dei colturali microbiologici non saranno immediatamente disponibili, la scelta antibiotica iniziale sarà la stessa, indipendentemente dalla metodica diagnostica utilizzata (BAL, PBS, AT).

La terapia combinata per i Gram-negativi e in particolare per *Pseudomonas aeruginosa* è una pratica diffusa. Ragioni già citate di questo consistono nell'ottenere una sinergia e nel prevenire l'insorgenza di resistenza durante la terapia. Comunque, la sinergia antibiotica contro infezioni sostenute da Pseudomonas è un fenomeno *in vitro* e sembra associato con un miglioramento dell'outcome solo in pazienti neutropenici e nelle infezioni con batteriemia.[3,57,58] Una recente metanalisi[59] di studi prospettici randomizzati di combinazione ß-lattamico/aminoglicoside contro monoterapia con ß-lattamici per pazienti settici (di cui 1200 dei 7586 pazienti inclusi avevano VAP) ha mostrato che non c'era beneficio nella terapia combinata nel trattamento di infezioni da *P aeruginosa* in confronto con la monoterapia, mentre c'era una più elevata incidenza di nefrotossicità nel gruppo trattato con la combinazione di antibiotici. Inoltre, una metanalisi differente[60] di monoterapia verso terapia combinata ha evidenziato che la terapia combinata non riduceva la frequenza di insorgenza di microrganismi resistenti durante il trattamento. Quindi, il ruolo della terapia combinata è quello di aumentare la probabilità che eventuali patogeni MDR siano adeguatamente coperti dall'antibioticoterapia empirica iniziale.

I tre antibiotici possono non essere sempre necessari per tutti i pazienti con fattori di rischio per patogeni MDR. Beardsley e coll.[53] hanno recentemente descritto un procedimento per analizzare i dati dell'antibiogramma locale e usare questi risultati per sviluppare linee guida istituzionali per il trattamento delle polmoniti nosocomiali. In questa analisi[53] di 111 pazienti con VAP con colture positive in una popolazione mista medica e chirurgica il microrganismo più comune (38% dei pazienti) era uno *stafilococco aureo*, di cui il 50% MRSA. La resistenza dei patogeni Gram negativi a piperacillina-tazobactam, cefepime o meropenem era infrequente prima del giorno 10. Quindi, in questo ospedale, per la VAP che insorgeva prima del giorno 10, la combinazione di o vancomicina e piperacillina-tazobactam o vancomicina e cefepime avrebbe assicurato una terapia adeguata nel 93% dei pazienti, diventando in questo modo il regime raccomandato in pazienti con polmonite che insorgesse prima del giorno 10. Dopo 10 giorni, venivano riscontrati molto più frequentemente organismi resistenti alla piperacillina-tazobactam, cefepime e meropenem e né la ciprofloxacina, né la gentamicina aggiungevano una copertura significativa su questi microrganismi resistenti. Di conseguenza, in pazienti ospedalizzati per più di 10 giorni, il regime suggerito di vancomicina e piperacillina-tazobactam o cefepime, e amikacina avrebbe assicurato una copertura adeguata nel 96% dei pazienti.

Un'analisi retrospettiva[61] di due studi prospettici, randomizzati in doppio cieco che confrontavano linezolid e vancomicina per la VAP da gram-positivi ha mostrato che la terapia iniziale con linezolid era un predittore indipendente di guarigione clinica in pazienti con VAP causata da MRSA e che questi pazienti avevano una sopravvivenza significativamente maggiore di quelli trattati con vancomicina. Non è certo quale effetto possa aver avuto sui risultati la dose stabilita di vancomicina, relativamente bassa.

Nella gestione di qualsiasi infezione e in particolare della VAP, non è importante solamente che vengano scelti gli antibiotici appropriati, ma che siano somministrati in quantità adeguate e con gli intervalli appropriati. Il rischio di selezione di batteri resistenti sembra correlato sia alla durata eccessiva della antibioticoterapia sia ai dosaggi troppo bassi.[62,63] Ovviamente, i dosaggi degli antibiotici possono dover essere adattati in pazienti con funzionalità renale o epatica alterata. I dosaggi possono necessitare di un adeguamento giornaliero e, in certe situazioni, di essere ri-dosati dopo alcune procedure come la dialisi. Nel trattamento della VAP, le dosi iniziali di antibiotico dovrebbero essere somministrate e.v., con una conversione alla terapia enterale nei pazienti che rispondono alla terapia, che hanno una funzionalità gastrointestinale conservata e il cui microrganismo eziologico è sensibile ad una sostanza
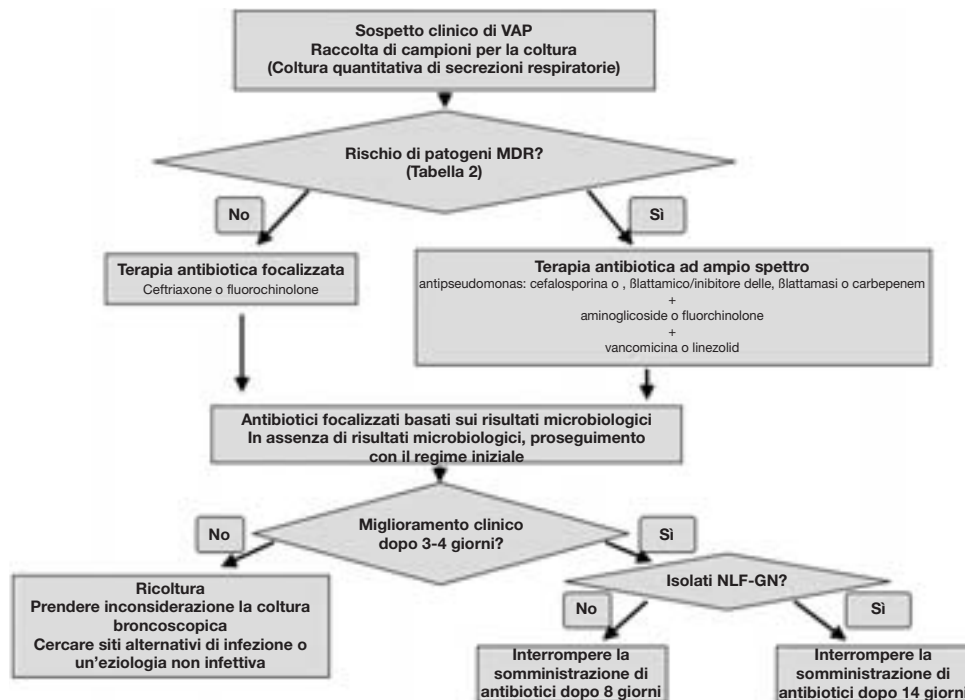
FIGURA 1. Algoritmo di trattamento della VAP. NLF-GN = bacilli Gram-negativi non-fermentanti-lattosio.

somministrata per os. I fluorchinolonici ed il linezolid sono ugualmente biodisponibili in formulazioni e.v. o enterali. È stato dimostrato che la transizione precoce da terapia e.v. a terapia orale con fluorchinolonici è sicura ed efficace.[64] Non ci sono abbastanza dati disponibili per determinare il ruolo degli antibiotici somministrati per aerosol o instillati localmente per il trattamento della VAP.[3]

In merito alla durata del trattamento, Chastre e coll.,[65] nel loro trial prospettico randomizzato hanno dimostrato che, tra i pazienti che avevano ricevuto una terapia antibiotica iniziale adeguata, con l'eccezione di pazienti con VAP sostenuta da batteri gram-negativi non fermentanti, si otteneva un'efficacia clinica analoga tra i regimi di trattamenti da 8 o 15 giorni, senza significative differenze di mortalità, giorni liberi da ventilatore e durata del ricovero in UTI. Tuttavia, i pazienti in cui la VAP era dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* o Acinetobacter avevano un rischio maggiore di re-infezione in seguito alla sospensione degli antibiotici quando trattati per 8 giorni. Dato che il gruppo con 8 giorni di trattamento aveva più giorni liberi da antibiotico, a meno che non siano isolati *P Aeruginosa* o Acinetobacter, la terapia antibiotica dovrebbe essere sospesa dopo il giorno 8. Diversi studi[36,66] hanno suggerito che in pazienti con sospetto clinico di VAP, ma in cui i risultati dei colturali del BAL o del PBS sono negativi a tre giorni e che stanno migliorando clinicamente, è possibile sospendere la terapia antibiotica senza rischi. Non esistono dati simili per le colture quantitate degli AT, anche se gli autori di questo articolo ritengono che la sensibilità generalmente elevata di questo metodo rispetto al PBS e al BAL potrebbe consentire conclusioni analoghe. Ridurre opportunamente la durata della terapia e sospendere antibiotici non necessari è un aspetto importante nel ridurre l'esposizione non necessaria ad antibiotici nelle nostre UTI. Oltre a ridurre i costi associati agli antibiotici, potrebbe aiutare a ridurre la pressione selettiva di microrganismi resistenti nelle nostre UTI.

Il miglioramento clinico richiede abitualmente da 48 a 72 ore; quindi, a meno che il paziente non stia peggiorando clinicamente, gli antibiotici non dovrebbero essere modificati nel corso di questo periodo, a meno che il cambiamento non sia imposto dai dati microbiologici sulla sensibilità. In pazienti senza ARDS, il miglioramento dell'ossigenazione e la normalizzazione della temperatura avviene solitamente entro 3 giorni.[67-69] Se non c'è una risposta clinica entro la terza giornata il paziente dovrebbe essere valutato per cause non infettive che simulino una polmonite, microrganismi MDR, infezioni extrapolmonari e per le complicanze della polmonite. Un riassunto di questo processo è riportato in Figura 1.

RIASSUNTO

Ci sono molti aspetti della diagnosi e della terapia della VAP che rimangono da chiarire. Comunque

una strategia, applicata sistematicamente, che persegua un intervento precoce con antibiotici ad ampio spettro basata sul rischio di patogeni MDR e che sia appropriata per l'antibiogramma locale può migliorare l'outcome. Questa strategia comprende anche colture quantitative di secrezioni respiratorie, deescalation della terapia antibiotica una volta che i risultati delle colture siano disponibili e sospensione degli antibiotici dopo 8 giorni di trattamento per i pazienti che non abbiano Pseudomonas o Acinetobacter come agente causale.

Bibliografia

1 Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002; 122:2115–2121

2 Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867–903

3 American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388–416

4 Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, et al. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. Intensive Care Med 2003; 29:2086–2089

5 Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. Chest 2005; 128:1650–1656

6 Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. Crit Care Med 2003; 31:1312–1317

7 Craven DE, De Rosa FG, Thornton D. Nosocomial pneumonia: emerging concepts in diagnosis, management, and prophylaxis. Curr Opin Crit Care 2002; 8:421–429

8 Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med 2005; 33:2184–2193

9 Bregeon F, Papazian L, Visconti A, et al. Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. JAMA 1997; 277:655–662

10 Bregeon F, Ciais V, Carret V, et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology 2001; 94:554–560

11 Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1249–1256

12 Fagon J, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. JAMA 1996; 275:866–869

13 Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 1999; 20:303–316

14 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27:887–892

15 Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. Chest 1992; 101:458–463

16 Fartoukh M, Maitre B, Honore S, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:173–179

17 Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. Semin Respir Infect 1990; 5:173–184

18 Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. Eur Respir J 2002; 20:1483–1489

19 Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. Respir Care 2005; 50:900–906

20 Miller PR, Johnson JC, III, Karchmer T, et al. National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. J Trauma 2006; 60:98–103

21 Luyt C-E, Chastre J, Fagon J-Y. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2004; 30:844–852

22 Schurink CAM, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. Intensive Care Med 2004; 30:217–224

23 Fagon J, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1988; 138:110–116

24 Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:241–246

25 Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117:198S–202S

26 Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. Chest 1995; 107:85–95

27 Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999; 54:867–873

28 Blot F, Raynard B, Chachaty E, et al. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1731–1737

29 Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1320–1325

30 Miller PR, Meredith JW, Chang MC. Optimal threshold for diagnosis of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage. J Trauma 2003; 55:263–268

31 Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. Crit Care Med 1998; 26:236–244

32 Luna CM, Videla A, Mattera J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. Chest 1999; 116:1075–1084

33 Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest 1997; 112:445–457

34 Padro L, Gonzalez J, Torres A, et al. Diagnostic accuracy of bronchoscopic techniques in pulmonary infections acquired during mechanical ventilation: comparison with postmortem pulmonary biopsy [abstract]. Am Rev Respir Dis 1991; 143:A109
35 Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1878–1888
36 Fagon J-Y, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. Ann Intern Med 2000; 132: 621–630
37 Brun-Buisson C, Fartoukh M, Lechapt E, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. Chest 2005; 128:533–544
38 Elatrous S, Boukef R, Besbes LO, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and plugged telescoping catheter. Intensive Care Med 2004; 30:853–858
39 Wu CL, Yang DI, Wang NY, et al. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator associated pneumonia in patients with treatment failure. Chest 2002; 122:662–668
40 Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1982–1991
41 Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:371–376
42 Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:119–125
43 Sole VJ, Fernandez JA, Benitez AB, et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. Crit Care Med 2000; 28:2737–2741
44 Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 2004; 350:433–435
45 Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic therapy. Chest 2002; 122:262–268
46 Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115:462–474
47 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111:676–685
48 Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996; 22:387–394
49 Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. Chest 1998; 113:412–420
50 Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:196–200
51 Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:608–613
52 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:531–539
53 Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al. Using local microbiologic data to develop institutional-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Chest 2006 (in press)
54 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. Chest 2000; 117:1434–1442
55 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2001; 29:1109–1115
56 Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 2002; 34:1047–1054
57 Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989; 87:540–546
58 Fowler RA, Flavin KE, Barr J, et al. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. Chest 2003; 123: 835–844
59 Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. ß-Lactam monotherapy versus -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004; 328:668–672
60 Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and -lactam combination therapy versus ß-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 2005; 41:149–158
61 Kollef MH, Rello J, Cammarata S, et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30: 388–394
62 Odenholt I, Gustafsson I, Lowdin E, et al. Suboptimal antibiotic dosage as a risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: *in vitro* kinetic model. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:518–523
63 Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of ß-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998; 279:365–370
64 Paladino JA. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. Can J Hosp Pharm 1995; 48:276–283
65 Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. JAMA 2003; 290:2588–2598
66 Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. Chest 2005; 128:2706–2713
67 Vidaur L, Gualis B, Rodriguez A, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2005; 33:1248–1253
68 Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early predictor of outcome. Crit Care Med 2003; 31:676–682
69 Dennesen PJW, van der Ven AJAM, Kessels AGH, et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1371–1375
70 Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. Chest 1994; 106:221–235

Un uomo di 52 anni con sonnolenza diurna, scialorrea e fascicolazioni facciali*

Abhilasha Ahuja, MBBS; Dipti Gothi, MD; Jyotsna M. Joshi, MD

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:74-77)

Giungeva alla nostra osservazione un uomo di 52 anni con eccessiva sonnolenza diurna, russamento, sonno non ristoratore ed anomali movimenti degli arti durante il sonno negli ultimi 6 mesi. Lamentava, inoltre, disfagia, disartria, e scialorrea negli ultimi 8 mesi, in assenza di altre malattie sistemiche.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo generale risultava negativo eccetto un BMI di 28 Kg/m^2 e la presenza di fascicolazioni dei muscoli facciali di destra. La circonferenza del suo collo era di 31 centimetri e non si evidenziava alcuna anomalia craniofacciale, macroglossia, tonsille ingrossate o adenoidi. Non si riscontrava nessuna ipotonia motoria e tutti i riflessi tendinei profondi risultavano nella norma. L'esame obiettivo respiratorio non segnalava nulla di patologico.

Indagini di laboratorio

I risultati ematologici e sierici biochimici erano nella norma. L'analisi dei gas nel sangue arterioso mostrava i seguenti valori: pH 7,36; pO_2 77,2 mmHg; pCO_2 47,4 mmHg; e HCO_3 26,3 mEq/L. I parametri spirometrici erano nei limiti della norma, con una FVC di 2,99 L (81% del predetto), una FEV_1 di 2,54 L (84% del predetto) ed un rapporto FEV_1/FVC dell'85%. Il monitoraggio di diversi parametri respiratori durante il sonno mediante l'uso di un polisonnografo portatile che registra il flusso aereo con sensori di flusso oro-nasali, il russamento con il microfono, la saturazione di ossigeno con un pulsossimetro, i movimenti toraco-addominali e la posizione del corpo con sensori, segnalava 10,3 ipopnee per ora associate a desaturazione di ossigeno durante la notte e ad una saturazione minima pari al 63% (Figura 1). La TC del cranio e la RMI della colonna vertebrale risultavano normali. Gli anticorpi anti-acetilcolinesterasi erano negativi. Il pasto baritato mostrava una stasi nelle fosse piriformi e la manometria esofagea mostrava una alterazione della motilità e spasmo dello sfintere esofageo superiore.

Quale studio dovrebbe essere richiesto per confermare il sospetto diagnostico?

*Dal Dipartimento di Medicina Respiratoria, T. N. Medical College, BYL Nair Hospital, Mumbai, India.
Gli autori non hanno alcun conflitto d'interesse da dichiarare.
Manoscritto ricevuto l'11 ottobre 2005; revisione accettata il 12 novembre 2005.

Corrispondenza: Jyotsna M. Joshi, MD, Professor and Head, Department of Respiratory Medicine, BYL Nair Hospital, Mumbai 400 008, India; e-mail drjoshijm@email.com
(CHEST 2006; 130:287-290)
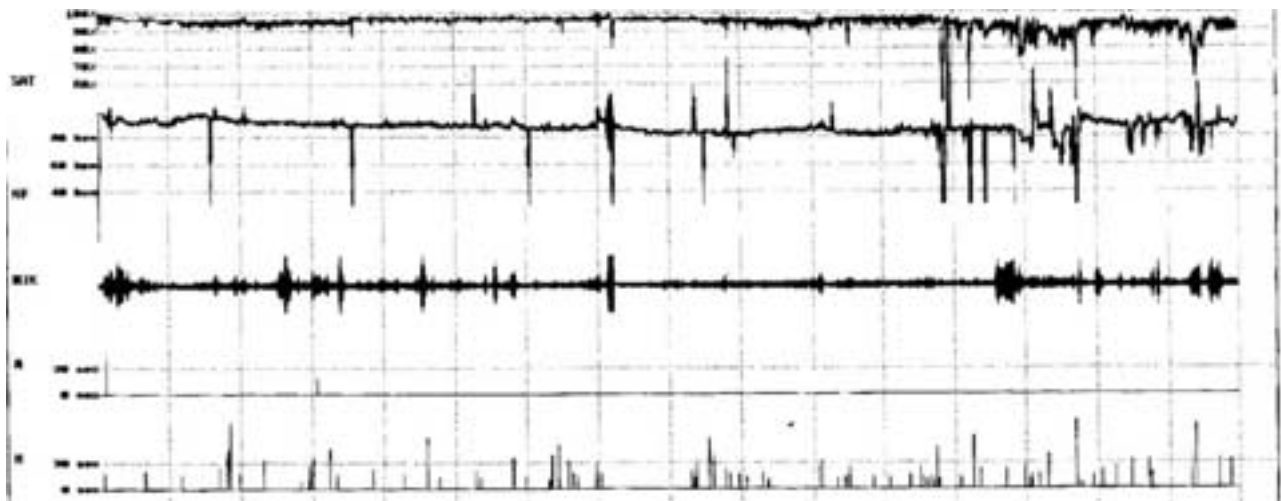
FIGURA 1. La polisonnografia portatile che mostra 10,3 ipopnee all'ora associate a desaturazione d'ossigeno durante la notte.

Risposta: Elettromiografia (EMG), per confermare la diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica (SLA). L'EMG mostrava una degenerazione motoria assonale di C8/T1 innervante i muscoli degli arti superiori ed i muscoli distali del piede

Discussione

La SLA, anche chiamata malattia di Lou Gehrig, è una malattia neurodegenerativa rapidamente progressiva che appartiene ad un gruppo di malattie del motoneurone i cui primi sintomi possono manifestarsi a carico degli arti, o a livello bulbare, o entrambi. Quando vi è un esordio a carico degli arti, inizialmente sono interessate le estremità ed il dorso. Tra il 15 e il 20% dei pazienti con SLA può esordire con sintomi a livello bulbare, come osservato nel nostro caso. Successivamente, in questi pazienti si sviluppa anche un indebolimento degli arti.

Le complicazioni respiratorie (Tabella 1) rappresentano la causa più frequente di morte nei pazienti con SLA. Un'eccessiva sonnolenza diurna e un disordine del respiro durante il sonno sono raramente sintomi d'esordio della SLA. La prevalenza di malattie del respiro durante il sonno nella SLA varia tra il 16,7 e il 76,5%. La causa principale di disturbi del respiro durante il sonno e di desaturazione notturna è l'ipotonia diaframmatica quando la SLA interessa inizialmente gli arti. Arnulf ed altri hanno riportato una riduzione significativa della durata dei movimenti rapidi degli occhi durante il sonno (REM) nei pazienti affetti da SLA con disfunzione diaframmatica, ed hanno supposto che la riduzione della fase REM durante il sonno potesse essere un meccanismo protettivo contro l'ipoventilazione. Ferguson ed altri hanno dimostrato che il pattern del respiro alterato durante il sonno nei pazienti con SLA fosse simile a quello dei pazienti senza SLA ma che presentavano un indebolimento della muscolatura respiratoria, e che fosse caratterizzato da ipopnee non ostruttive e apnee centrali nella fase REM. Tuttavia, Kimura ed altri hanno studiato 18 pazienti con SLA (11 con una forma principalmente bulbare e 7 con la forma non bulbare) che non avevano malattie respiratorie né sintomi soggettivi di disturbi del sonno mediante l'utilizzo di un sistema ambulatoriale di monitoraggio di diversi parametri durante il sonno. Tre pazienti del gruppo bulbare hanno mostrato un'alterazione del respiro durante il sonno, e i tipi di apnea/ipopnea hanno suggerito che sia l'interessamento bulbare che quello diaframmatico avrebbero potuto causare un'alterazione del respiro durante il sonno in questi pazienti in un'iniziale fase clinica. Altri disturbi del sonno nei pazienti con SLA includono l'insonnia, l'ipersonnia, disturbi del ritmo circadiano e le parasonnie. Le alterazioni del sonno nei pazienti con SLA possono anche essere dovute ad ansia, depressione, dolore, senso di soffocamento, secrezioni eccessive, fascicolazioni e crampi e incapacità di girarsi liberamente nel letto.

Tabella 1—*Le comuni complicazioni respiratorie della SLA*

Difetto ventilatorio restrittivo
Disturbi del respiro durante il sonno
Polmoniti ricorrenti
Embolia polmonare
Insufficienza respiratoria

L'insufficienza respiratoria si instaura nelle fasi avanzate ma può anche svilupparsi negli stadi iniziali della malattia. Ci sono molti articoli sulla spirometria come misurazione attendibile della funzionalità polmonare, e la FVC è generalmente accettata come il parametro migliore per il regolare controllo della funzionalità polmonare nei pazienti con SLA. Tuttavia, la FVC da sola non è abbastanza sensibile per individuare il momento giusto per cominciare la ventilazione assistita, e non fornisce informazioni sul rischio di apnee e ipopnee notturne. Anche se l'analisi dei gas ematici infine mostrerà l'ipossia e l'ipercapnia, questa sarà solitamente una scoperta tardiva. La polisonnografia notturna dovrebbe dunque essere inclusa nella valutazione di routine dei pazienti con SLA, in particolare di quelli con un interessamento principalmente bulbare, al fine di dimostrare alterazioni del respiro durante il sonno ed insufficienza respiratoria anche in assenza di sintomi.

Il coinvolgimento bulbare nella SLA causa disfagia, disartria e scialorrea. Una grave disfagia, sebbene frequente negli stadi più avanzati della SLA, può rappresentare il primo sintomo nella forma bulbare della malattia. I pazienti con SLA corrono gradualmente il pericolo di aspirazioni poiché la pressione orofaringea e ipofaringea in corso di deglutizione peggiora progressivamente. Lo spasmo dello sfintere superiore esofageo è una causa importante di aspirazione. Una valutazione sia videofluoroscopica che manometrica è abbastanza utile per valutare nel tempo la funzione deglutitoria nei pazienti con SLA.

Il controllo dei pazienti con SLA riguarda diverse branche. Lo pneumologo può svolgere un ruolo importante nel migliorare la loro qualità di vita. La sialorrea, un fattore di rischio per la polmonite, è trattata con farmaci anticolinergici come l'atropina o l'amitriptilina assunte oralmente, la ioscina per via transdermica, il glicopirrolio bromide per via sottocutanea, o mediante gastrostomia. Si consigliano la terapia del linguaggio e tecniche per facilitare la masticazione affinché si prevengano le aspirazioni. Poiché questi pazienti sono più soggetti alle aspirazioni associate ad infezioni polmonari, gli antibiotici dovrebbero essere subito istituiti qualora vi fosse un sospetto clinico di infezioni delle vie respiratorie superiori o inferiori. Dovrebbe essere anche somministrata la vaccinazione annuale contro l'influenza.

La ventilazione assistita applicata secondo varie modalità è il trattamento di scelta nei pazienti con

SLA e disturbi del respiro durante il sonno e ipotonia della muscolatura respiratoria. La ventilazione non invasiva durante la notte (NIV) in modalità BIPAP (due livelli di pressione positiva nelle vie aeree) che applica differenti livelli di pressione positiva nella inspirazione e nella espirazione rispettivamente, rappresenta il trattamento di base nei pazienti con SLA e disturbi del respiro durante il sonno. La NIV attuata in maniera continua dovrebbe essere iniziata nei seguenti casi: (1) quando vi è la presenza di sintomi dovuti ad un indebolimento della muscolatura respiratoria, per esempio dispnea, ortopnea, sonno disturbato, emicrania mattutina, scarsa concentrazione, eccessiva sonnolenza diurna (scala della sonnolenza di Epworth > 9); (2) quando si dimostra un indebolimento della muscolatura respiratoria (FVC < 80% o pressione nasale < 40 cm H_2O); e (3) quando si rileva una significativa desaturazione durante la notte mediante ossimetria o mediante valutazione di una $PCO_2 \geq 6,5$ kPa all'emogasanalisi del mattino eseguita sul lobo dell'orecchio. La NIV migliora la qualità di vita e la sopravvivenza nei pazienti con SLA e ipotonia della muscolatura respiratoria. Riduce il lavoro respiratorio, promuove lo scambio dei gas, migliora i disturbi del respiro durante il sonno, l'architettura del sonno, la funzione cognitiva, la dispnea e l'eccessiva sonnolenza durante il giorno. Un fattore che può limitare l'efficacia della NIV e rendere complicato l'adattamento e la tolleranza del paziente è rappresentato dall'interessamento bulbare. Il fallimento della NIV, dovuto all'impossibilità di stabilizzare lo scambio dei gas e all'incapacità di tollerare la necessità di praticare la ventilazione per più di 20 ore al giorno, la necessità di proteggere le vie respiratorie da eccessive secrezioni ed aspirazioni croniche, inducono ad utilizzare la ventilazione invasiva attraverso la tracheostomia. I familiari dovrebbero essere coinvolti nelle decisioni inerenti il paziente qualora si valuti la necessità di una tracheostomia, perché gran parte delle difficoltà legate alla tracheotomia ricadono su di loro.

Nel caso del paziente discusso, si era sospettata la forma bulbare di SLA con disturbi del respiro durante il sonno, per la presenza di sintomi quali la disfagia, la disartria, la scialorrea e l'eccessiva sonnolenza diurna con una TC e una RMI dell'encefalo nella norma e anticorpi antiacetilcolinesterasi assenti. La diagnosi di SLA è stata confermata dall'EMG. La manometria esofagea è stata eseguita per valutare la funzione motoria dell'esofago, poiché il paziente riferiva disfagia e scialorrea ed una normale ingestione del bario ne esclude la stasi. La dismotilità e lo spasmo del tratto superiore dell'esofago alla manometria e la stasi del bario erano dovute all'interessamento bulbare. La polisonnografia portatile ha mostrato disturbi del respiro durante il sonno, probabilmente dovuti ad un indebolimento bulbare e diaframmatico. Al nostro paziente è stata prescritta la ventilazione a pressione positiva a due livelli ed è stato riscontrato un significativo miglioramento della qualità di vita e della funzione cognitiva.

Clinical pearls

1. L'eccessiva sonnolenza diurna e i disturbi del respiro durante il sonno raramente sono sintomi d'esordio della SLA; tuttavia, la frequenza dei disturbi del respiro durante il sonno nei pazienti con SLA è molto variabile (tra il 16,7 e il 76,5%).

2. Il monitoraggio di diversi parametri respiratori durante il sonno dovrebbe essere incluso nella valutazione routinaria dei pazienti con SLA per predire l'insufficienza respiratoria anche in assenza dei sintomi.

3. I disturbi del respiro durante il sonno nei pazienti con SLA sono normalmente caratterizzati da ipopnee non ostruttive nella fase REM ed apnee centrali.

4. I disturbi del respiro durante il sonno nei pazienti con la forma predominante bulbare della SLA potrebbero essere dovuti sia alle apnee/ipopnee ostruttive associate all'interessamento bulbare che alle ipopnee non ostruttive associate all'interessamento diaframmatico.

5. L'entità delle desaturazioni notturne è correlata alla gravità dell'ipotonia diaframmatica.

6. La ventilazione non invasiva rappresenta la terapia di base nei pazienti con SLA ed indebolimento della muscolatura respiratoria, poiché ne migliora la qualità di vita, le funzioni cognitive e anche la sopravvivenza.

Letture suggerite

Arnulf I, Similowski T, Salaches F, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:849–856

Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. Eur Respir J 2002; 19:1194–1201

Carre PC, Didier AP, Tiberge YM, et al. Amyotrophic lateral sclerosis presenting with sleep hypopnea syndrome. Chest 1988; 93:1309–1312

Ertekin C, Aydogdu I, Yuceyar N, et al. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2000; 123:125–140

Ferguson KA, Strong MJ, Ahmed D, et al. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. Chest 1996; 110: 664–669

Howard RS, Wiles CM, Loh L. Respiratory complications and their management in motor neuron disease. Brain 1989; 112:1155–1170

Kimura K, Tachibana N, Kimura J, et al. Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 1999; 164:37–43

Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, et al. The management of motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:32–47

Mazzini L, Pastore I, Balzarini C. Ventilation and nutrition in ALS. Available at: www.famigliesma.org/pdf/mazzini_abstract.PDF. Accessed October 28, 2005

Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, et al. The effect of non-invasive positive pressure ventilation on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:482–487

Come gli autori possono superare la difficoltà dell'inglese come lingua internazionale*

John R. Benfield, MD, FCCP; Christine B. Feak, MS

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:78-80)

Parole chiave: Inglese; barriere linguistiche; scrittura medico-scientifica; scrittura

Abbreviazioni: EIL = inglese come lingua internazionale; TVR = sostituzione della valvola tricuspide; VSD = difetto del setto interventricolare

Premessa

L'inglese è la lingua più comunemente letta ed utilizzata nelle riviste mediche. Ciò rappresenta una sfida per molti autori la cui lingua madre non è l'inglese. Tali autori lottano con le difficoltà della lingua inglese proprio come i professionisti di lingua madre inglese sono messi alla prova dalle barriere linguistiche dei paesi dove si parla un'altra lingua.[1] Per tali problemi linguistici, gli autori che utilizzano l'inglese come lingua internazionale (EIL) sono portati a credere che i loro manoscritti siano molto meno accettati rispetto ai lavori degli autori di lingua madre. In realtà, almeno il 50% delle pubblicazioni in molte delle migliori riviste peer-reviewed (revisionate da esperti [peer reviewer]) vengono inviate da autori EIL. A titolo di esempio, dal 2003 al 2005, il *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* ha ricevuto dal 59 al 63% dei suoi articoli da autori EIL (P. Fried, MBA; comunicazione personale; Gennaio 2006) e l'esperienza degli *Annals of Thoracic Surgery* è stata essenzialmente la stessa (H. Pusztay, BA; comunicazione personale; Gennaio 2006). Per entrambe le riviste, le percentuali di approvazione dei manoscritti di autori EIL sono fondamentalmente le stesse di quelle degli autori di lingua madre.[2]

I lavori degli autori EIL spesso richiedono maggior impegno per i revisori e i curatori rispetto ai corrispettivi degli autori di lingua madre. A titolo di esempio, i manoscritti di un autore EIL, per i quali abbiamo studiato il processo di revisione in dettaglio, hanno richiesto un numero significativamente maggiore di revisioni per raggiungere la chiarezza di espressione rispetto ad articoli simili di autori di lingua madre nel corso dello stesso periodo.[2]

Crediamo che il privilegio di essere di lingua madre inglese comporti la responsabilità di aiutare i colleghi EIL con il loro inglese.[3] Perciò, negli ultimi 5 anni abbiamo organizzato 15 workshop interattivi per chirurghi cardiotoracici EIL oltre a 3 sessioni simili per altre specialità chirurgiche e per gastroenterologi negli Stati Uniti ed in Giappone.

Tutte le sessioni interattive che abbiamo presentato avevano programmi specifici per le specialità a cui ci rivolgevamo. Gli esempi che abbiamo utilizzato come base per gli esercizi che i partecipanti EIL hanno svolto sono stati creati a partire da articoli EIL e da commenti scritti di revisori e redattori. Tutti i programmi sono stati preparati congiuntamente da un peer (J.R.B.) ed un professionista di lingua inglese a fini universitari (C.B.F.). Il Dott. Benfield è stato membro dell'università in attività di clinica chirurgica in ambito accademico per 36 anni. Ha prestato servizio in otto board (comitati) editoriali, compresi 15 anni come direttore associato degli *Annals of Thoracic Surgery*, e come consulente editoriale per 11 pubblicazioni, compreso *CHEST* ed il *New England Journal of Medicine*. La Sig.ra Feak insegna presso l'English Language Institute dell'Università del Michigan. È stata coautrice di due libri di scrittura accademica ed è nel board editoriale della rivista *English for Specific Purposes*. Ha lavorato come insegnante EIL per 22 anni ed ha prestato servizio come consulente per il Dipartimento di Stato degli Stati Uniti. Durante le sessioni interattive di istruzione, il pubblico, nelle valutazioni scritte, ha giudicato molto efficaci entrambi gli autori.

*Dalla Divisione di Chirurgia Cardiotoracica (Dr. Benfield), David Geffen School of Medicine presso UCLA, Los Angeles, CA; e Istituto di Lingua Inglese (Ms. Feak), Università del Michigan, Ann Arbor, MI.

Manoscritto ricevuto il 31 marzo 2006; revisione accettata il 31 marzo 2006.

Corrispondenza: John R. Benfield, MD, David Geffen School of Medicine at UCLA, 11611 Terryhill Place, Los Angeles, CA 90049; e-mail: j.benfield@verizon.net

(CHEST 2006; 129:1728-1730)

Durante la preparazione degli esercizi di apprendimento, la professionista di lingue ed il peer hanno lavorato sempre in maniera indipendente per rivedere le sezioni problematiche dei manoscritti o le pubblicazioni EIL, creando quindi l'opportunità di avere un confronto fra le modifiche apportate dal professionista linguistico e quelle del peer. Questo processo dà ragione al pensiero di Parkhurst[4] secondo cui il "riscontro degli… insegnanti di scrittura… è rivolto… a problemi di forma e/o presentazione, mentre…il riscontro dei (soggetti) esperti… si concentra sulle idee ed il contenuto…". Abbiamo ulteriormente approfondito tale differenza attraverso l'esempio seguente.

Scrittura ed edizione comparativa illustrativa

Segue l'inizio di un articolo di un autore EIL e le revisioni proposte in maniera indipendente da un professionista linguistico e da un peer. Gli esempi forniti successivamente si basano su articoli di scrittori EIL forniti agli autori di questo articolo allo scopo di facilitare la preparazione dei workshop interattivi che sono stati svolti durante il congresso della Società dei Chirurghi Toracici a Chicago, IL, 30-31 gennaio 2006.

Bozza dell'autore EIL

Malgrado la complicata variazione del trattamento chirurgico del difetto perimembranoso del setto interventricolare (VSD), la prevalenza post-operatoria del blocco di branca completo destro fasciale (CRBBB) è rimasta alta con valori compresi tra il 20 e il 62%. Il concetto alla base della metodica tradizionale di sutura per questo particolare sottogruppo di VSD si è evoluto alla luce della visione attualmente accettata di sistema di conduzione.

Bozza del professionista linguistico

Il metodo di sutura tradizionale per la correzione dei VSD perimembranosi si basa sulla nostra conoscenza del sistema di conduzione e prevede il posizionamento di punti circa 5 mm oltre la rima postero-inferiore del difetto. Lo scopo di questo approccio è di… (*Qual è lo scopo? È di proteggere o preservare qualcosa? Qualcos'altro?*).

Bozza della revisione da parte del peer

Malgrado il miglioramento delle metodiche di sutura per la chiusura del difetto perimembranoso del setto interventricolare (VSD), l'incidenza post-operatoria di blocco completo fasciale di branca destro (CRBBB) è rimasta compresa tra il 20 e il 62%. Tradizionalmente, i punti vengono posizionati al di là della rima postero-inferiore del difetto, nella speranza quindi di evitare il fascio di His nel suo decorso ventricolare sinistro.

La riformulazione scritta dal professionista linguistico differisce chiaramente dalle bozze dei chirurghi, che hanno cominciato concentrandosi sulla non accettabilmente alta incidenza di complicazioni durante l'utilizzo della metodica di sutura tradizionale. La professionista linguistica, poiché ha supposto che ciò fosse comunemente noto, ha invece proposto un esordio con l'informazione fornita nella seconda frase sulla metodica di sutura tradizionale. La strategia da lei proposta è stata di ritardare l'enunciazione del problema più avanti nell'introduzione. Ha adottato una strategia spesso impiegata di iniziare con informazioni già note ai lettori. Nella frase seguente, ha suggerito all'autore di spiegare perché viene usata la metodica tradizionale, ma ha dovuto porre delle domande all'autore (in corsivo) piuttosto che fornire un suggerimento più concreto poiché mancava della conoscenza dell'argomento.

Il professionista linguistico ha forse dimostrato maggiore padronanza del peer nell'uso del linguaggio per ottenere un particolare effetto retorico. Il peer, tuttavia, ha seguito più da vicino la bozza dell'autore EIL ma è stato capace di "leggere fra le righe" dell'originale per la conoscenza dell'argomento in oggetto. Nella prima frase della sua riformulazione, ha suggerito di sostituire il termine dell'autore *complicata variazione* con il termine *miglioramenti*. Inoltre, ha suggerito che il termine dell'autore *trattamento chirurgico* (generale) fosse sostituito con il termine *metodica di sutura* (un termine specifico per il messaggio dell'articolo). Il peer ha anche omesso il termine *alta con valori compresi* dato che sapeva che questa frase viene poi ripetuta con delle cifre citate subito dopo dall'autore EIL. Nella seconda frase, il peer è stato anche capace di spiegare che lo scopo della metodica tradizionale di sutura era "di evitare il fascio di His nel suo decorso ventricolare sinistro".

Sebbene i peer e i professionisti linguistici apportino livelli e prospettive differenti al processo di revisione, è comune la convergenza. Abbiamo trovato che quando il contenuto sembrava ottimo ad entrambi ma l'oggetto o l'enfasi erano poco chiari, le revisioni suggerite individualmente di solito coincidevano in maniera esatta. Le seguenti tre versioni della prima sezione di un abstract di un congresso mostrano che il peer e il professionista linguistico hanno apportato ognuno modifiche abbastanza simili che hanno molto migliorato l'abstract originale dell'autore EIL.

Bozza dell'autore EIL

Premessa: Abbiamo riesaminato i pazienti che erano stati sottoposti alla sostituzione della valvola tricuspide (TVR) al fine di confrontare i risultati clinici a lungo-termine della valvola biologica con quelli della valvola meccanica in posizione tricuspidalica.

Bozza del professionista linguistico

Premessa: La scelta di una valvola biologica piuttosto che di una meccanica nell'intervento di sostituzione della valvola tricuspide (TVR) continua ad essere oggetto di dibattito. Abbiamo riesaminato i risultati clinici a lungo termine dei TVR che hanno impiegato queste due valvole.

Bozza della revisione da parte del peer

Premessa: La sostituzione della valvola tricuspide (TVR) è stata effettuata con valvole meccaniche e biologiche. I relativi pregi a lungo termine dei due tipi di valvola sono poco noti.

Qui sopra, gli autori EIL hanno semplicemente dichiarato la natura della loro ricerca, mentre il professionista linguistico ed il peer hanno pensato che la premessa potesse essere resa più incisiva sottolineando le necessità di ricerca. Nella bozza del peer, ciò è stato fatto dichiarando che i pregi relativi delle due valvole erano poco conosciuti, mentre il professionista linguistico è andato ben oltre suggerendo che la scelta della valvola, piuttosto che i pregi di ognuna, fossero fonte di dibattito.

Commento

Davvero importa la scelta delle parole e delle frasi giuste? Winston Churchill e Mark Twain pensavano di sì.[5] D'accordo con Johnson,[5] Twain proclamava che "la differenza tra una parola quasi giusta e la parola giusta è un argomento realmente vasto – è come la differenza tra lucciole e lanterne". Inoltre, nel suo famoso discorso del 1940, Churchill ha detto "Accingiamoci dunque al nostro dovere e, comportiamoci in modo che, se l'Impero britannico e il suo Commonwealth dureranno per un millennio, gli uomini diranno sempre, "Questa fu la loro ora più bella". Johnson[5] afferma, "Provate a sostituire *più bella* con un'altra parola nell'ultima frase. "Questa fu la loro ora migliore?" "L'ora più nobile?" "L'ora più coraggiosa?" Niente suona meglio di *più bella*. Si possono udire i rumori delle lucciole".[5] In ambito scientifico, è importante per tutti gli autori essere capaci di esprimere a pieno loro stessi. Una buona pubblicazione scientifica richiede accuratezza, completezza e potere d'analisi ed interpretazione.

Messaggi da portare a casa

Poiché il processo di revisione vada oltre la semplice "correzione" del testo e diventi un metodo con cui gli autori EIL possano sviluppare le loro abilità di scrittura, al fine di rendersi indipendenti, sono importanti sia i consigli dei professionisti linguistici che quelli dei peer esperti. Idealmente il professionista linguistico dovrebbe essere un linguista valido e preparato, il peer uno specialista dell'argomento oggetto dell'articolo.[6] Questo ideale è difficile da raggiungere, in parte perché gli autori EIL in genere hanno a disposizione solamente "dilettanti" di madre lingua inglese. Inoltre, è difficile reperire peer specialisti dell'argomento. Tuttavia, un obiettivo realistico per il futuro sarebbe quello di mettere a disposizione queste scelte ideali ad un gran numero di autori EIL. Nel frattempo, i nostri "messaggi da portare a casa" sono i seguenti:

1. I contributi in inglese degli autori EIL sono apprezzati e ricercati dalle migliori riviste peer-reviewed.
2. Gli autori EIL non dovrebbero compromettere il raggiungimento della piena espressione dei propri pensieri.
3. Gli autori EIL dovrebbero valutare accuratamente le credenziali e l'esperienza di ogni professionista linguistico. Non devono credere che qualunque persona di madre lingua inglese ben educata meriti la loro fiducia e pagamento.
4. Gli autori EIL dovrebbero ricercare l'assistenza di un peer con buone capacità di scrittura in inglese, se possibile.
5. La revisione dei manoscritti EIL da parte di un professionista linguistico dovrebbe precedere la revisione di un peer qualificato.
6. Incoraggiamo gli autori EIL a creare nelle loro comunità occasioni costanti di utilizzare l'inglese almeno una volta al mese.
7. L'obiettivo di creare un servizio editoriale ideale che non incide sul budget degli autori EIL è realistico se si riescono a trovare i finanziamenti iniziali per lavorare in tale direzione.

Chiudiamo riconoscendo che le nostre raccomandazioni rappresentano una sfida difficile per la maggior parte degli autori EIL, ed apprezzando gli sforzi supplementari ed il duro lavoro degli autori EIL al fine di comunicare buona scienza. Tanto di cappello da parte di coloro fra noi che hanno esperienza e responsabilità editoriali!

Bibliografia

1 Bruzzi JF. The words count: radiology and medical linguistics. N Engl J Med 2006; 354:565–5671
2 Benfield JR, Howard KM. The language of science. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18:642–648
3 Benfield JR, Feak CB. With privilege comes responsibility. Eur Science Editing 2003; 29:37
4 Parkhurst C. The composition process of science writers. English Specific Purposes 1990; 9:169–179
5 Johnson J. Linguistic lightning: the power of the right word. Science Editor 2006; 29:24–25
6 Flowerdew J. Attitudes of journal editors to nonnative speaker contributions. TESOL Quarterly 2001; 35:121–150

Aumentata espressione dei recettori di membrana e nucleare del leucotriene B4 nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)*

Emanuela Marian, PhD; Simonetta Baraldo, PhD; Annalisa Visentin, MD; Alberto Papi, MD; Marina Saetta, MD; Leonardo M. Fabbri, MD, FCCP; Piero Maestrelli, MD

Scopo dello studio: **È stato studiato il ruolo dei due recettori del leukotriene B4 (LTB4), il recettore di membrana BLT1 e il recettore nucleare peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-α, sulla suscettibilità dei fumatori a sviluppare BPCO. Infatti, le attività pro-infiammatorie del LTB4 sono mediate dal recettore BLT1, mentre il PPARα promuove l'inattivazione del mediatore lipidico.**

Soggetti e metodi: **L'espressione di BLT1 e PPARα è stata quantificata mediante tecniche di immunoistochimica in campioni di parenchima polmonare ottenuti chirurgicamente da 19 fumatori con e senza BPCO e da 7 soggetti non fumatori.**

Risultati: **Nei soggetti con BPCO è stato osservato un aumento significativo della percentuale di macrofagi alveolari positivi al PPARα e del numero di cellule nella parete alveolare positive al PPARα rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, i pazienti con BPCO presentavano un aumento significativo dei macrofagi alveolari positivi al BLT1 rispetto ai non fumatori e un incremento del numero di cellule nella parete alveolare positive al BLT1 rispetto ai fumatori sani. In contrasto, l'immunoreattività per BLT1 e PPARα non mostrava differenze significative nel confronto tra i soggetti non fumatori e i fumatori sani. La maggior parte delle cellule positive al BLT1 nella parete alveolare erano neutrofili e linfociti T CD8. Fra queste cellule infiltranti il parenchima polmonare il numero di neutrofili risultava simile nei tre gruppi, mentre il numero di linfociti T CD8 era aumentato nei soggetti con BPCO, anche se non vi erano evidenze che il BLT1 fosse sovraespressso in queste cellule.**

Conclusioni: **I risultati hanno dimostrato che i recettori BLT1 e PPARα sono identificabili nel tessuto polmonare umano prevalentemente nei macrofagi alveolari e nei linfociti T CD8 e che l'espressione di questo doppio sistema recettoriale per il LTB4 è accresciuta nel polmone periferico dei fumatori suscettibili a sviluppare BPCO. Questo sistema recettoriale potrebbe rappresentare un nuovo target per l'intervento terapeutico nei pazienti con BPCO.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:81)

Parole chiave: fumo di sigarette; istologia, immunoistochimica; infiammazione; macrofagi

Abbreviazioni: LTB4 = leucotriene B4; PPAR = recettore peroxisome proliferator-activated

*Dal Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica (Dott. Marian, Visentin e Maestrelli) e di Scienze Cardiotoraciche e Vascolari (Dott. Baraldo e Saetta), Università di Padova, Padova, Italia; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale (Dott. Papi), Università di Ferrara, Ferrara, Italia; e Dipartimento di Scienze Mediche, Oncologiche e Radiologiche (Dott. Fabbri), Università di Modena, Modena, Italia.

Questa ricerca è stata supportata dal Ministero Italiano dell'Università e Ricerca (PRIN 2003), dall'Università di Padova e dall'Associazione Ricerca Cura Asma, Padova, Italia.

Manoscritto ricevuto il 28 luglio 2005; revisione accettata il 13 dicembre 2005.

Corrispondenza: Piero Maestrelli, MD, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova, via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italia; e-mail: piero.maestrelli@unipd.it

(CHEST 2006; 129:1523-1530)

Incidenza di ipertensione polmonare cronica tromboembolica dopo un primo episodio di embolia polmonare*

Cecilia Becattini, MD; Giancarlo Agnelli, MD; Raffaele Pesavento, MD; Mauro Silingardi, MD; Renzo Poggio, MD; Maria Rita Taliani, MD; Walter Ageno, MD†

Scopo dello studio: **Valutare l'incidenza di ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTPH) dopo un primo episodio di embolia polmonare confermato strumentalmente.**
Disegno dello studio: **Studio prospettico di coorte, a cui hanno partecipato 12 centri in Italia.**
Pazienti: **Pazienti consecutivi trattati con anticoagulanti orali per un primo episodio di embolia polmonare, idiopatica o associata a fattori di rischio transitori, sono stati seguiti per almeno tre anni dopo l'evento embolico. I pazienti venivano esclusi dallo studio se l'embolia polmonare era associata a fattori di rischio persistenti.**
Metodi: **I pazienti venivano valutati periodicamente per la presenza di dispnea persistente a riposo o da sforzo. Tutti i pazienti che riferivano dispnea venivano sottoposti ad ecocardiogramma transtoracico con valutazione della pressione polmonare sistolica e media. I pazienti con evidenza di ipertensione polmonare all'ecocardiogramma sono stati sottoposti a scintigrafia polmonare perfusionale ed angiografia polmonare per confermare il sospetto di CTPH.**
Risultati: **Sono stati inclusi nello studio 259 pazienti, 135 affetti da embolia polmonare idiopatica, 124 da embolia polmonare associata ad almeno 1 fattore di rischio transitorio per tromboembolismo venoso. Dopo un follow-up medio di 46 mesi, 37 pazienti avevano presentato dispnea persistente, di cui 5 non presentavano una causa apparente. In due pazienti è stata confermata la presenza di CTPH, entrambi con embolia polmonare idiopatica al momento dell'inclusione nello studio (0,8% dell'intera popolazione dello studio; IC al 95% 0,0-1,9, 1,5% dei pazienti con embolia polmonare idiopatica, IC al 95% 0,0-3,6). La diagnosi è stata posta rispettivamente a distanza di 14 e 22 mesi dall'evento embolico.**
Conclusioni: **L'incidenza di CTPH osservata in questo studio è circa dell'1%. La CTPH è stata diagnosticata in 2 pazienti con embolia polmonare idiopatica.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:82)

Parole chiave: ipertensione polmonare cronica tromboembolica; trombosi venosa profonda; embolia polmonare; tromboembolismo venoso

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; CTPH = ipertensione polmonare cronica tromboembolica; PE = embolia polmonare; VTE = trombosi venosa profondaManoscritto ricevuto il 31 agosto 2005; revisione accettata il 19 gennaio 2006.

*Dal Dipartimento di Medicina Interna (Dott. Becattini, Agnelli e Taliani), Medicina Interna e Cardiovascolare, Università di Perugia, Perugia, Italia; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (Dott. Pesavento), Cattedra di Clinica Medica II, Università di Padova, Padova, Italia; Divisione di Medicina Interna I (Dott. Silingardi), Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia; II Divisione Medicina Generale-Centro Trombosi (Dott. Poggio), Ospedale Galliera, Genoa, Italia; e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica (Dott. Ageno), Università dell'Insubria, Varese, Italia.

†Nell'Appendice è riportata una lista degli altri sperimentatori e dei centri coinvolti nello studio.

Nessuno degli autori ha alcun conflitto d'interesse da dichiarare. Questo studio è stato condotto senza alcun supporto finanziario esterno.

Manoscritto ricevuto il 31 agosto 2005; revisione accettata il 19 gennaio 2006.

Corrispondenza: Cecilia Becattini, MD, Sezione di Medicina Interna e Cardiovascolare, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia, Via G. Dottori, Ospedale Silvestrini, 06129 Perugia, Italia; e-mail: agnellig@unipg.it

(CHEST 2006; 130:172-175)

Esiste un legame tra la percezione qualitativa e quantitativa della dispnea nell'asma?*

Claudia Coli, MD; Monica Picariello, MD; Loredana Stendardi, MD; Michela Grazzini, MD; Barbara Binazzi, MD; Roberto Duranti, MD; Giorgio Scano, MD, FCCP

Background: **Non c'è un ovvio legame tra la percezione qualitativa e l'intensità globale della dispnea durante broncocostrizione in pazienti con asma.**
Ipotesi: **Determinare se la percezione quantitativa e qualitativa durante broncocostrizione indotta da metacolina contribuiscano, indipendentemente, a caratterizzare clinicamente l'asma stabile.**
Materiale e metodi: **Abbiamo misurato la capacità inspiratoria e la percezione della dispnea, quantitativamente (mediante scala di Borg) e qualitativamente (mediante una lista di otto descrittori) alla caduta del 20-30% del FEV_1, durante l'inalazione di metacolina in 49 pazienti. Inoltre, abbiamo calcolato il livello di percezione di broncocostrizione alla caduta del FEV_1 del 20% (PB_{20}).**
Risultati: **I descrittori selezionati durante l'inalazione di metacolina hanno permesso di definire 3 sottogruppi di pazienti con differente percezione qualitativa: 1) costrizione toracica (sottogruppo A, n = 21); 2) lavoro/sforzo (sottogruppo B, n = 7); e 3) entrambi i descrittori (sottogruppo C, n =13). Otto dei 49 pazienti (sottogruppo D) non erano capaci di distinguere nettamente i descrittori. I sottogruppi hanno mostrato parametri funzionali simili in condizione di base e durante l'inalazione di metacolina. È importante notare che i pazienti selezionavano costrizione toracica in misura maggiore (42,85%) e lavoro/sforzo (14,3%) ed entrambi i descrittori (26,5%) in misura minore al più basso livello di broncocostrizione (caduta del $FEV_1 < 10\%$) ed alla caduta del FEV_1 del 20%. Trentadue pazienti erano normopercettivi ($PB_{20} \geq 1,4 < 5$ unità arbitrarie [ua]), 7 pazienti erano iperpercettivi ($PB_{20} \geq 5$ ua) e 10 pazienti erano ipopercettivi ($PB_{20} < 1,4$ ua). I sottogruppi di linguaggio erano equamente distribuiti attraverso i sottogruppi percettivi.**
Conclusioni: **Nei pazienti con asma clinicamente stabile, PB_{20} ed il linguaggio della dispnea contribuiscono, indipendentemente, alla definizione della condizione di malattia. Peraltro, si potrebbe prendere in considerazione la possibilità che tale indipendenza sia dovuta ad un errore statistico di tipo ß.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:83)

Parole chiave: broncocostrizione; costrizione toracica; lavoro/sforzo respiratorio

Abbreviazioni: ua = unità arbitrarie; IC = capacità inspiratoria; NS = non significativo; PB_{20} = percezione della broncocostrizione alla caduta del FEV_1 del 20%; PC_{20} = concentrazione provocativa di metacolina che causa una caduta del FEV_1 del 20%

*Dal Dipartimento di Medicina Interna (Dott. Coli, Picariello, Scano e Duranti), Sezione di Immunologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Firenze; e Fondazione Don C. Gnocchi (Dott. Stendardi, Grazzini e Binazzi), Sezione di Riabilitazione Respiratoria, Pozzolatico (Firenze), Firenze, Italia.
Manoscritto ricevuto il 21 settembre 2005; revisione accettata l'1 febbraio 2006.

Corrispondenza: Giorgio Scano, MD, Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Immunologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Clinica Medica 3, Policlinico di Careggi, Careggi, Viale Morgagni 87, 50134 Firenze, Italia; e-mail: gscano@unifi.it
(CHEST 2006; 130:436-441)

Ortopnea e flusso limitazione espiratoria a volume corrente nell'insufficienza cardiaca cronica*

Roberto Torchio, MD; Carlo Gulotta, MD; Pietro Greco-Lucchina, MD; Alberto Perboni, MD; Luigina Avonto, MD; Heberto Ghezzo, MD; Joseph Milic-Emili, MD

Background: **La flusso limitazione espiratoria è comune in pazienti con insufficienza cardiaca ventricolare sinistra acuta e contribuisce significativamente all'ortopnea. Rimane da determinare se la FL sia presente nell'insufficienza cardiaca cronica (CHF).**

Obiettivo: **Misurare in pazienti con CHF la FL a volume corrente, la funzione respiratoria e la loro correlazione con la dispnea.**

Metodi: **In 20 pazienti con CHF (media ± DS della frazione di eiezione di 23 ± 8%, della pressione sistolica in arteria polmonare (sPAP) di 46 ± 18 mmHg, dell'età 59 ± 11 anni) e in 20 soggetti di controllo appaiati per età e sesso, abbiamo misurato FL, il punteggio di Borg, la spirometria, la massima pressione inspiratoria (PI,max), la pressione di occlusione alla bocca ($P_{0,1}$) e il pattern respiratorio sia in posizione seduta che supina. Sono anche stati determinati il punteggio del Medical Research Council ed un punteggio di gravità dell'ortopnea.**

Risultati: **In posizione seduta, a volume corrente la FL era assente in tutti i pazienti e nei soggetti di controllo. Nei pazienti CHF, la PI,max era ridotta e la ventilazione insieme al rapporto $P_{0,1}$/PI,max erano aumentati rispetto ai controlli. In posizione supina, 12 pazienti CHF sono divenuti FL e 18 hanno riferito ortopnea con punteggio di Borg aumentato da 0,5 ± 0,7 in posizione seduta a 2,7 ± 1,5 in posizione supina. In contrasto, l'ortopnea era assente in tutti i soggetti di controllo. I pazienti FL erano più vecchi di quelli non FL (età media, 63 ± 8 verso 53 ± 12 anni, p < 0,03). Nel passare dalla posizione seduta a quella supina, il rapporto $P_{0,1}$/PI,max e l'impedenza respiratoria [$P_{0,1}$/(VT/tI)] nei pazienti CHF sono aumentati più che nei controlli. I migliori predittori di ortopnea in pazienti CHF si sono rivelati sPAP, PI,max in posizione supina e la variazione percentuale della capacità inspiratoria (IC) dalla posizione seduta a quella supina (r^2 = 0,64, p < 0,001).**

Conclusioni: **In pazienti CHF in posizione seduta, la FL a volume corrente è assente ma è comune in posizione supina. In posizione supina la FL, insieme con l'aumentata impedenza respiratoria e la ridotta forza muscolare inspiratoria, possono provocare ortopnea, i cui indicatori indipendenti sono sPAP, PI,max in posizione supina e variazione percentuale dell'IC.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:84)

Parole chiave: scompenso cardiaco cronico; limitazione al flusso espiratorio; ortopnea

Abbreviazioni: CHF = insufficienza cardiaca cronica; FL = flusso limitazione espiratoria; ΔIC = variazione percentuale della capacità inspiratoria dalla posizione seduta a quella supina; IC = capacità inspiratoria; MRC = Medical Research Council; P_I,max = massima pressione inspiratoria; $P_{0.1}$ = pressione di chiusura alla bocca dopo 100 ms dall'inizio dello sforzo inspiratorio; $P_{0.1}$/(VT/tI) = impedenza respiratoria effettiva; sPAP = pressione arteriosa polmonare sistolica.

*Da Fisiopatologia Respiratoria (Dott. Torchio, Gulotta, Perboni), Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino, Italia; Cardiologia (Dott. Greco-Lucchina e Avonto), Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino Italia; e Meakins-Christies Laboratories (Dott. Milic-Emili e Ghezzo), McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

Gli autori hanno riportato all'ACCP che non esistono significativi conflitti d'interesse con alcuna compagnia/organizzazione i cui prodotti o servizi sono descritti in quest'articolo.

Manoscritto ricevuto il 23 dicembre 2005; revisione accettata il 13 febbraio 2006.

Corrispondenza: Roberto Torchio, MD, Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale S. Luigi Gonzaga, I-10043 Orbassano, Torino, Italia; e-mail r.torchio@inrete.it

(CHEST 2006; 130:472-479)

Anomalie strutturali con funzionalità polmonare normale nei bambini con bronchiectasie*

Francesca Santamaria, MD; Silvia Montella, MD; Luigi Camera, MD; Cristiana Palumbo, MD; Luigi Greco, MD; Attilio L. Boner, MD

Premesse: **Le bronchiectasie non sono più considerate un problema raro in età pediatrica e la relazione tra la presenza di lesioni strutturali a carico delle vie aeree e la funzionalità respiratoria è ancora un problema controverso.**
Obiettivi dello studio: **Sono stati primo, quello di valutare la presenza e la gravità delle bronchiectasie mediante un punteggio della TAC ad alta risoluzione (HRCT), e, secondo, correlare l'entità del danno con parametri clinici, microbiologici e funzionali.**
Pazienti e metodi: **Sono stati studiati 43 bambini caucasici con brochiectasie diagnosticate per mezzo della TAC ad alta risoluzione. L'estensione del danno, la gravità dell'ispessimento delle pareti bronchiali e la gravità della dilatazione del lume bronchiale sono stati valutati per mezzo del punteggio di Reiff. I risultati clinici e quelli delle indagini microbiologiche e di funzionalità respiratoria sono stati messi in correlazione con il punteggio di gravità totale e con il punteggio dei singoli parametri.**
Risultati: **Il lobo polmonare inferiore destro risultava colpito nel 65% dei casi, il lobo medio nel 56%, il lobo inferiore di sinistra nel 51%, il lobo superiore di destra nel 37%, la lingula nel 30% ed il lobo superiore di sinistra era interessato nel 30% dei bambini (χ^2 = 18,4; p = 0,02). Il punteggio medio (+ errore standard) dell'HRCT era pari a 20 ± 2,6. Il punteggio totale o, separatamente, il punteggio dell'estensione, dell'ispessimento della parete bronchiale e della dilatazione del lume bronchiale non si correlavano significativamente con FEV_1 e con FVC. Il 74% dei nostri pazienti soffriva d'asma. Si è osservata una correlazione tra età di insorgenza della tosse ed età al momento della diagnosi TAC (p = 0,004) e con la presenza d'asma (p = 0,01). Gli esami colturali eseguiti sull'espettorato e su tampone faringeo profondo sono risultati più frequentemente positivi nei bambini atopici (p = 0,02), negli asmatici (p < 0,01) e nei bambini di età inferiore ai 2 anni al momento dell'insorgenza della tosse (p < 0,01).**
Conclusioni: **È possibile che bambini con bronchiectasie, evidenziate con HRCT, manifestino prove di funzionalità respiratoria normali e pertanto la spirometria non risulta essere un metodo adeguato di valutazione della gravità della malattia polmonare in questi bambini.**
(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:85)

Parole chiave: bronchiectasie; bambini; TAC ad alta risoluzione

Abbreviazioni: CF = fibrosi cistica; HRCT = TAC ad alta risoluzione; PFT = test di funzionalità polmonare

*Dai Dipartimenti di Pediatria (Dott. Santamaria, Montella e Greco) e Radiologia (Dott. Camera e Palumbo), Università Federico II, Napoli, Italia; e dal Dipartimento di Pediatria (Dott. Boner), Università di Verona, Verona, Italia.
Tutti gli autori dichiarano che non sono stati finanziati da o hanno qualsiasi convolgimento con organizzazioni con un interesse finanziario nelle questioni o nei materiali discussi in questo articolo. Tutti gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse, reali o percepiti.

Manoscritto ricevuto l'8 dicembre 2005; revisione accettata l'8 febbraio 2006.

Corrispondenza: Attilio L. Boner, Dipartimento di Pediatria, Università di Verona, Piazzale L. Scuro, 37134 Verona, Italia; e-mail: attilio.boner@univr.it
(CHEST 2006; 130:480-486)

Prevalenza di ipotiroidismo e morbo di Graves nella sarcoidosi*

Alessandro Antonelli, MD; Piera Fazzi, MD; Poupak Fallahi, MD; Silvia Martina Ferrari, PhD; Ele Ferrannini, MD

Background: **Vari studi hanno riportato l'associazione tra sarcoidosi (S) ed autoimmunità tiroidea con un ampio range di variabilità. Scopo del presente studio era valutare la prevalenza di disordini tiroidei clinici e subclinici in pazienti con S in confronto ad un gruppo di controllo accoppiato per sesso ed età.**
Metodi: **Sono stati eseguiti il dosaggio degli ormoni tiroidei, degli anticorpi antitiroide, l'ecografia e l'agoaspirato tiroideo in 111 pazienti con S reclutati presso la Fisiopatologia Respiratoria dell'Università di Pisa, ed i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti in 333 soggetti di controllo accoppiati (1 a 3) per età e sesso, provenienti dalla stessa area geografica.**
Risultati: **In pazienti con S di sesso femminile l'odds ratio (OR, rapporto di rischio) (vs soggetti di controllo) era pari a: a) per l'ipotiroidismo subclinico 2,7 (intervallo di confidenza [IC] del 95%, 1,3-5,9); b) per la positività agli anticorpi antitireoperossidasi (AbTPO) 2,2 (IC del 95%, 1,2-3,9); c) per l'autoimmunità tiroidea 1,9 (IC al 95%, 1,1-3,2). Inoltre, nei pazienti con S di sesso femminile i valori medi dell'ormone tireostimolante e di AbTPO ($p < 0,01$), la prevalenza di ipotiroidismo clinico e del morbo di Graves ($p = 0,005$ e 0,0026, rispettivamente) risultavano più elevati rispetto ai soggetti di controllo. Nei pazienti con S sono stati rilevati due casi di carcinoma papillare della tiroide. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra pazienti con S e soggetti di controllo per triiodotironina e tiroxina libere, autoanticorpi antitireoglobulina, volume della tiroide, presenza di noduli ed ipertiroidismo subclinico.**
Conclusioni: **La funzione tiroidea, gli AbTPO e l'ecografia tiroidea dovrebbero essere eseguiti nel corso della valutazione clinica iniziale dei pazienti con S di sesso femminile. I soggetti ad alto rischio (di sesso femminile, con AbTPO positivi, con tiroide ipoecogena e piccola) dovrebbero essere sottoposti ad una periodica rivalutazione della funzione tiroidea ed eseguire quando opportuno gli appropriati trattamenti.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:86)

Parole chiave: tiroidite autoimmune; anticorpi antitireoperossidasi; morbo di Graves; ipotiroidismo; sarcoidosi; cancro della tiroide; ecografia della tiroide

Abbreviazioni: AbTg = antitireoglobulina; AbTPO = titolo degli anticorpi antitireoperossidasi; IC = intervallo di confidenza; FNA = aspirazione con ago sottile; FT_3 = triiodotironina libera; FT_4 = tiroxina libera; S = sarcoidosi; TRAb = autoanticorpi per il recettore dell'ormone stimolante la tiroide; TSH = ormone stimolante la tiroide

*Dall'Unità del Metabolismo (Dott. Antonelli, Fallahi, Ferrari e Ferrannini), Dipartimento di Medicina Interna e Sezione di Fisiopatologia Respiratoria (Dott. Fazzi), Dipartimento Cardiotoracico, Università degli Studi di Pisa. Pisa, Italia.
Gli autori hanno riportato all'ACCP che non esistono significativi conflitti d'interesse con alcuna compagnia/organizzazione i cui prodotti o servizi possono essere discussi in quest'articolo.
Manoscritto ricevuto l'11 novembre 2005; revisione accettata l'11 febbraio 2006.

Corrispondenza: Alessandro Antonelli, MD, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Via Roma 67, 56100 Pisa, Italia; e-mail: a.antonelli@med.unipi.it
(CHEST 2006; 130:526-532)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE
TOBI® 300 mg/5 ml soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala da 5 ml contiene tobramicina 300 mg corrispondente ad una singola dose. Per gli eccipienti si veda il par. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione da nebulizzare. Soluzione limpida, di colore giallino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Terapia di lungo periodo dell'infezione polmonare cronica dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti di età non inferiore ai 6 anni affetti da fibrosi cistica (FC). Deve essere tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
TOBI® è destinato all'uso tramite inalazione e non all'uso parenterale.
Posologia La dose raccomandata per adulti e bambini è pari ad una fiala due volte al giorno (b.i.d.) per un periodo di 28 giorni. L'intervallo tra le due dosi deve essere il più vicino possibile alle 12 ore e comunque non inferiore alle 6 ore. Dopo 28 giorni di terapia i pazienti devono interrompere la terapia con TOBI® per i 28 giorni successivi. Si deve rispettare un ciclo di 28 giorni di terapia, seguito da 28 giorni di interruzione del trattamento. Il dosaggio non è stabilito in base al peso. È previsto che tutti i pazienti ricevano una fiala di TOBI® (300 mg di tobramicina) due volte al giorno. Studi clinici controllati, condotti per un periodo di 6 mesi usando il seguente regime di dosaggio di TOBI®, hanno dimostrato che il miglioramento della funzione polmonare si è mantenuto al di sopra del valore iniziale anche nel corso dei periodi di interruzione di 28 giorni.
Regime di dosaggio di TOBI® negli studi clinici controllati

Ciclo 1

28 giorni	28 giorni
TOBI® 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard

Ciclo 2

28 giorni	28 giorni
TOBI® 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard

Ciclo 3

28 giorni	28 giorni
TOBI® 300 mg due volte al giorno più trattamento standard	trattamento standard

La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi clinici sia controllati sia in aperto fino a 96 settimane (12 cicli di terapia), ma non sono state studiate in pazienti di età inferiore ai 6 anni, con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) < 25% o > 75% del previsto, oppure in pazienti infettati da colonie di *Burkholderia cepacia*. La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica. Il trattamento con TOBI® deve essere continuato su base ciclica fino a che il medico curante ritenga che il paziente tragga benefici dall'inclusione di TOBI® nel regime di trattamento. Nel caso in cui si presentasse un deterioramento clinico dello stato polmonare, si deve considerare l'opportunità di intervenire con una terapia anti-pseudomonas aggiuntiva. Studi clinici hanno dimostrato che risultati microbiologici, indicanti resistenza al farmaco in vitro somministrato per via endovenosa, non precludono necessariamente un beneficio clinico per il paziente.

Modo di somministrazione
Il contenuto di una fiala deve essere versato nel nebulizzatore e somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile PARI LC PLUS con un compressore adeguato. Si considerano adeguati i compressori che, una volta attaccati ad un nebulizzatore PARI LC PLUS, emettono un flusso di 4-6 l/min e/o una contropressione di 110-217 kPa. Per l'utilizzo e la manutenzione del nebulizzatore e del compressore devono essere seguite le istruzioni del produttore. TOBI® viene inalato mentre il paziente è seduto o in piedi e respira normalmente attraverso il boccaglio del nebulizzatore. Una molletta per il naso può aiutare il paziente a respirare attraverso la bocca. Il paziente deve continuare il proprio regime standard di fisioterapia respiratoria. L'uso di broncodilatatori appropriati va continuato a seconda della necessità clinica. Nel caso in cui i pazienti ricevano diverse terapie respiratorie, si raccomanda che vengano assunte nel seguente ordine: broncodilatatore, fisioterapia respiratoria, altri farmaci inalati ed infine TOBI®.

Massima dose giornaliera tollerata
La dose massima giornaliera tollerata di TOBI® non è stata stabilita.

4.3 Controindicazioni
La somministrazione di TOBI® è controindicata in tutti i pazienti con ipersensibilità accertata nei confronti di qualsiasi aminoglicoside.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze generali
Per informazioni relative alla somministrazione nel corso della gravidanza e dell'allattamento vedere il paragrafo 4.6. TOBI® deve essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione renale accertata o sospetta, uditiva, vestibolare o neuromuscolare o con emottisi grave in atto.
La concentrazione sierica di tobramicina deve essere monitorata solo mediante prelievo di sangue da vena e non campionando il sangue mediante la puntura del dito, che è un metodo di dosaggio non validato. È stato osservato che la contaminazione della pelle delle dita dalla preparazione e nebulizzazione di TOBI® può portare a livelli sierici del farmaco falsamente incrementati. Questa contaminazione non può essere completamente evitata lavando le mani prima del test.

Broncospasmo
Il broncospasmo può insorgere con l'inalazione di medicinali ed è riportato in seguito all'assunzione di tobramicina nebulizzata. La prima dose di TOBI® deve essere somministrata sotto controllo medico, usando un broncodilatatore pre-nebulizzazione, se questo fa già parte del trattamento in atto per il paziente. Il FEV_1 (volume espiratorio forzato) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione. Se vi è evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia in un paziente che non riceve un broncodilatatore, il trattamento deve essere ripetuto in un'altra occasione usando un broncodilatatore. L'insorgenza di broncospasmo in presenza di una terapia con broncodilatatore può indicare una reazione allergica. Se si sospetta una reazione allergica TOBI® deve essere sospeso. Il broncospasmo va trattato nel modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari
TOBI® deve essere usato con grande cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari quali Parkinsonismo o altre condizioni caratterizzate da miastenia, inclusa la miastenia grave, poiché gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curarosimile sulla funzione neuromuscolare.

Nefrotossicità
Nonostante la nefrotossicità sia stata associata alla terapia con aminoglicosidi per via parenterale, non c'è stata evidenza di nefrotossicità negli studi clinici con TOBI®. Il prodotto va usato con cautela nei pazienti con accertata o sospetta disfunzione renale e devono essere controllate le concentrazioni seriche di tobramicina. I pazienti con grave disfunzione renale, creatinina serica > 2 mg/dl (176.8 µmol/l), non sono stati inclusi negli studi clinici. L'attuale prassi clinica suggerisce che la funzionalità renale di base deve essere valutata. I livelli di urea e creatinina vanno rivalutati ogni 6 cicli completi di terapia con TOBI® (180 giorni di terapia con aminoglicoside nebulizzato). In caso di evidenza di nefrotossicità, tutta la terapia con tobramicina deve essere interrotta fino a quando le concentrazioni seriche minime di farmaco scendono al disotto di 2 µg/ml. La terapia con TOBI® può essere poi ripresa a discrezione del medico. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con aminoglicoside per via parenterale devono essere controllati nel modo clinicamente opportuno tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Ototossicità
In seguito all'uso di aminoglicosidi per via parenterale è stata riportata ototossicità che si è manifestata sia come tossicità uditiva, che come tos-

sicità vestibolare. La tossicità vestibolare si può manifestare tramite vertigini, atassia o capogiri. Nel corso della terapia con TOBI®, nell'ambito di studi clinici controllati, non si è verificata tossicità uditiva, misurata in base alla comparsa di ipoacusia o tramite valutazioni audiometriche. Negli studi in aperto e nelle esperienze durante la commercializzazione, alcuni pazienti, con una storia di uso prolungato precedente o concomitante di aminoglicosidi somministrati per via endovenosa, hanno manifestato ipoacusia. Il medico deve considerare la possibilità che gli aminoglicosidi causino tossicità vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con TOBI®. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con TOBI®. La comparsa di tinnito impone cautela, poiché si tratta di un sintomo di ototossicità. Se il paziente riferisce tinnito o perdita dell'udito nel corso della terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare l'opportunità di predisporre accertamenti audiologici. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con aminoglicosidi per via parenterale devono essere sottoposti a controlli nel modo clinicamente opportuno, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di TOBI® nei pazienti affetti da emottisi grave in atto è consentito solamente se i benefici connessi al trattamento sono considerati superiori ai rischi di indurre ulteriore emorragia.

Resistenza microbica

Negli studi clinici, alcuni pazienti sotto terapia con TOBI® hanno mostrato un aumento delle Concentrazioni Minime Inibitorie di aminoglicosidi per isolati di *P. aeruginosa* testati. Esiste un rischio teorico che i pazienti in trattamento con tobramicina nebulizzata possono sviluppare isolati di *P. aeruginosa* resistenti alla tobramicina per via endovenosa. (vedi paragrafo 5.1)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nell'ambito degli studi clinici, i pazienti che hanno assunto TOBI® contemporaneamente a dornase alfa, ß agonisti, corticosteroidi inalati ed altri antibiotici antipseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli del gruppo di controllo. L'uso concomitante e/o sequenziale di TOBI® con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. TOBI® non deve essere somministrato contemporaneamente a furosemide, urea o mannitolo. Altri medicinali che hanno dimostrato di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale includono: Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixine (rischio di aumentata nefrotossicità); Composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità); Anticolinesterasi, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

4.6 Gravidanza ed allattamento

TOBI® non deve essere utilizzato nel corso della gravidanza e dell'allattamento, a meno che i benefici per la madre non siano superiori ai rischi per il feto o il neonato.

Gravidanza

Non esistono adeguati dati sull'uso di tobramicina somministrata tramite inalazione a donne gravide. Studi su animali non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedi paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Tuttavia gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (per esempio sordità congenita) quando alte concentrazioni sistemiche vengono raggiunte in una donna gravida. Se TOBI® viene usato nel corso della gravidanza, o se la paziente rimane incinta nel corso della terapia con TOBI®, è necessario informarla del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno. Non si è a conoscenza se la somministrazione di TOBI® determini concentrazioni nel siero sufficientemente elevate da consentire la rilevazione della tobramicina nel latte materno. A causa del pericolo potenziale di ototossicità e nefrotossicità connesso all'assunzione della tobramicina da parte dei bambini, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con TOBI®.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base delle reazioni avverse del farmaco riportate, è da considerarsi improbabile la possibilità che TOBI® influenzi la capacità di guidare e usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'alterazione della voce e il tinnito sono stati gli unici effetti indesiderati presenti con maggior frequenza nei pazienti trattati con TOBI® (rispettivamente 13% nel gruppo trattato con TOBI® rispetto al 7% nel gruppo di controllo e 3% nel gruppo trattato con TOBI® rispetto allo 0% nel gruppo di controllo). Questi episodi di tinnito sono stati transitori e si sono risolti senza l'interruzione della terapia con TOBI® e non sono stati associati ad una perdita permanente di udito controllata tramite audiogramma. Il rischio di tinnito non è aumentato con cicli ripetuti di esposizione a TOBI®. Altri effetti indesiderati, alcuni dei quali sono comuni conseguenze della malattia sottostante, ma dove una relazione causale con TOBI® non può essere esclusa, sono stati: alterazione del colore dell'espettorato, infezione del tratto respiratorio, mialgia, polipi nasali e otite media. Nella fase post-marketing, sono stati riportati effetti indesiderati con la frequenza elencata di seguito:

Condizioni generali

Rara: Dolore toracico, Astenia, Febbre, Emicrania, Dolore
Molto Rara: Dolore addominale, Infezione micotica, Malessere, Dolore alla schiena. Reazioni allergiche incluso orticaria e prurito.

Apparato digerente

Rara: Nausea, Anoressia, Ulcerazioni alla bocca, Vomito
Molto Rara: Diarrea, Candidosi orale

Sistema sanguigno e linfatico

Molto Rara: Linfoadenopatia

Sistema Nervoso

Rara: Capogiri
Molto Rara: Sonnolenza

Sistema Respiratorio

Non comune: Alterazione della voce (incluso raucedine), Dispnea, Aumento della tosse, Faringite
Rara: Broncospasmo, Oppressione toracica, tosse e accorciamento del respiro, Disturbi polmonari, Aumento dell'escreato, Emottisi, Ridotta funzionalità polmonare, Laringite, Epistassi, Rinite, Asma
Molto rara: Iperventilazione, Ipossia, Sinusite

Sistemi sensoriali

Rara: Tinnito, Perdita dell'udito, Perversione del gusto, Afonia
Molto Rara: Disturbi dell'orecchio, Dolore all'orecchio

Cute e Annessi

Rara: Eruzioni cutanee

Negli studi clinici in aperto e nelle esperienze post-marketing alcuni pazienti con anamnesi di prolungato o concomitante utilizzo di aminoglicosidi per via endovenosa hanno manifestato la perdita dell'udito (vedi paragrafo 4.4). Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati con ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedi paragrafo 4.3 e 4.4).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione per via inalatoria della tobramicina ne determina una bassa biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine. In caso di ingestione accidentale di TOBI®, la tossicità è improbabile, poiché la tobramicina viene scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale integro. In caso di somministrazione per errore di TOBI® per via endovenosa è possibile che si presentino segni e sintomi di un sovradosaggio di tobramicina parenterale che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di capacità uditiva, difficoltà respiratoria e/o blocco neuromuscolare e danno renale. La tossicità acuta va trattata interrompendo immediatamente la somministrazione di TOBI® ed eseguendo esami di funzionalità renale. Le concentrazioni di tobramicina nel siero possono essere utili per controllare il sovradosaggio. In qualsiasi caso di sovradosaggio va considerata la possibilità di interazioni tra farmaci, con alterazioni della eliminazione di TOBI® o di altri prodotti medicinali.

5.PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica (codice ATC)
Antibatterici aminoglicosidici J01GB01

Proprietà generali

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. La sostanza agisce principalmente interferendo con la sintesi di proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. La tobramicina svolge un'azione battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle che svolgono un'azione inibitoria.

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità stabiliti per la somministrazione parenterale della tobramicina non sono appropriati nella somministrazione del farmaco per via aerosolica. L'escreato di pazienti affetti da FC possiede un'azione inibitoria sull'attività biologica locale degli aminoglicosidi

nebulizzati. Ciò richiede concentrazioni nell'escreato di tobramicina somministrata tramite aerosol da dieci a venticinque volte superiori alla MIC (concentrazioni minime inibenti), rispettivamente per la soppressione della crescita e per l'attività battericida di *P. aeruginosa*. In studi clinici controllati, nel 97% dei pazienti che hanno assunto TOBI®, le concentrazioni nell'escreato sono risultate 10 volte maggiori della più alta MIC per la *P. aeruginosa* proveniente dai pazienti e nel 95% dei pazienti che hanno ricevuto TOBI® le concentrazioni sono risultate 25 volte superiori alle MIC più elevate. Nella maggioranza dei pazienti, i cui ceppi coltivati presentano valori di MIC al di sopra del breakpoint parenterale, si ottengono comunque benefici clinici.

Sensibilità

In assenza dei breakpoints di sensibilità convenzionali per la via di somministrazione nebulizzata, è necessario usare cautela nel definire gli organismi come sensibili o non sensibili alla tobramicina nebulizzata. Nell'ambito degli studi clinici condotti con TOBI®, la maggior parte dei pazienti con isolati di *P. aeruginosa* con MICs per la tobramicina < 128 µg/ml prima del trattamento hanno presentato una migliorata funzione polmonare in seguito al trattamento con TOBI®. Nei pazienti con un isolato di *P. aeruginosa* con una MIC ≥128 µg/ml prima del trattamento, è meno probabile il manifestarsi di una risposta clinica. Tuttavia, negli studi controllati in confronto con placebo, sette su 13 pazienti (54%) che hanno acquisito isolati con MICs ≥128 µg/ml nel corso dell'uso di TOBI® hanno presentato una migliorata funzione polmonare. In base a dati *in vitro* e/o a esperienze ottenute nell'ambito di studi clinici, è possibile supporre che gli organismi associati a infezioni polmonari nella FC rispondano alla terapia con TOBI® nel modo seguente:

Sensibile	*Pseudomonas aeruginosa*
	Haemophilus influenzae
	Staphylococcus aureus
Non sensibile	*Burkholderia cepacia*
	Stenotrophomonas maltophilia
	Alcaligenes xylosoxidans

Il trattamento con TOBI® nell'ambito di studi clinici ha fatto rilevare un piccolo ma chiaro aumento delle concentrazioni inibitorie minime di tobramicina, amikacina e gentamicina per isolati di *P. aeruginosa* testati. Ogni 6 mesi aggiuntivi di trattamento ha prodotto un aumento incrementale di ampiezza simile a quello osservato nei 6 mesi degli studi controllati. Il meccanismo di resistenza all'aminoglicoside più prevalente osservato negli isolati di *P. aeruginosa* di pazienti affetti da FC cronica è l'impermeabilità, definita come una perdita generale di suscettibilità a tutti gli aminoglicosidi. *P. aeruginosa* isolati da pazienti con FC hanno anche mostrato di avere una resistenza adattativa agli aminoglicosidi caratterizzata da un ritorno alla sensibilità quando viene sospeso l'antibiotico.

Altre informazioni

Non ci sono evidenze che pazienti trattati fino a 18 mesi con TOBI® abbiano un più alto rischio di acquisire B. cepacia, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans* rispetto a pazienti non trattati con TOBI®. Specie di *Aspergillus* sono state più frequentemente rilevate nell'espettorato di pazienti che hanno ricevuto TOBI®; tuttavia una sequela clinica come l'Aspergillosi Broncopolmonare Allergica è stata riportata raramente e con frequenza simile al gruppo di controllo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Concentrazioni nell'escreato: dieci minuti dopo l'inalazione della prima dose di 300 mg di TOBI®, la concentrazione media della tobramicina nell'escreato è stata pari a 1.237 µg/g (range: da 35 a 7.414 µg/g). La tobramicina non si accumula nell'escreato; dopo 20 settimane di terapia con TOBI®, la concentrazione media della tobramicina nell'escreato 10 minuti dopo l'inalazione è stata pari a 1.154 µg/g (range: da 39 a 8.085 µg/g). È stata osservata una forte variabilità delle concentrazioni della tobramicina nell'escreato. Due ore dopo l'inalazione, le concentrazioni nell'escreato sono diminuite fino a raggiungere approssimativamente il 14% dei livelli di tobramicina misurati 10 minuti dopo l'inalazione.

Concentrazioni nel siero: la concentrazione media della tobramicina nel siero 1 ora dopo l'inalazione di una dose singola di 300 mg di TOBI® da parte di pazienti affetti da FC è stata pari a 0.95 µg/ml (range: sotto il limite di quantificazione – 3.62 mg/ml). Dopo 20 settimane di terapiacon il regime di terapia con TOBI® la concentrazione media della tobramicina nel siero 1 ora dopo il dosaggio è stata pari a 1.05 mg/ml (range: da sotto il limite di quantificazione – a 3.41 mg/ml).

Eliminazione

L'eliminazione della tobramicina somministrata tramite inalazione non è stata studiata. In seguito alla somministrazione endovenosa, la tobramicina assorbita sistemicamente viene eliminata principalmente tramite filtrazione glomerulare. L'emivita di eliminazione della tobramicina dal siero è all'incirca di 2 ore. Meno del 10% della tobramicina viene legata alle proteine del plasma. Probabilmente la tobramicina che non viene assorbita dopo la somministrazione di TOBI® viene eliminata principalmente con l'espettorato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che il principale rischio per gli esseri umani, basati su studi di sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità o tossicità della riproduzione, consiste in nefro e ototossicità. Negli studi di tossicità per dose ripetuta, gli organi bersaglio sono i reni e le funzioni vestibolari/cocleari. In generale, la tossicità si vede a livelli sistemici di tobramicina più elevati rispetto a quelli raggiungibili tramite inalazione alla dose clinicamente raccomandata. Non sono stati effettuati studi di tossicologia riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria, ma la somministrazione sottocute durante l'organogenesi della dose di 100 mg/kg/die nel ratto e della massima dose tollerata 20 mg/kg/die nel coniglio, non si è rivelata teratogena. La teratogenicità non può essere valutata a più alte dosi per via parenterale nel coniglio poiché queste hanno provocato tossicità materna e aborto. Tenendo conto dei dati disponibili sugli animali non si può escludere un rischio di tossicità (ototossicità) a livelli di esposizione prenatale.

6.INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e idrossido di sodio per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità

TOBI® non deve essere diluito o miscelato nel nebulizzatore con nessun altro prodotto medicinale.

6.3 Periodo di validità

3 anni. Il contenuto dell'intera fiala va utilizzato immediatamente dopo la sua apertura (vedi paragrafo 6.6).

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare tra 2 e 8 °C. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. Una volta tolti dal frigorifero, o nel caso un frigorifero non sia disponibile, i sacchetti contenenti TOBI® (intatti o aperti) possono essere conservati fino a 25 °C per un periodo massimo di 28 giorni. La soluzione delle fiale di TOBI® è normalmente di colore giallino, ma si possono osservare alcune variazioni del colore che non indicano una perdita di attività del prodotto se lo stesso è stato conservato come indicato.

6.5 Natura e contenuto della confezione

TOBI® viene fornito in fiale monodose da 5 ml di polietilene a bassa densità. La confezione contiene un totale di 56 fiale contenute in 4 sacchetti sigillati, contenenti ciascuno 14 fiale confezionate in un contenitore di plastica.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

TOBI® è una preparazione acquosa sterile, non pirogena, monodose. Poiché è priva di conservanti, il contenuto dell'intera fiala deve essere usato immediatamente dopo l'apertura e la soluzione non utilizzata deve essere scartata. Le fiale aperte non devono mai essere conservate per un loro riutilizzo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiron Corporation Limited
Symphony House
The High Street
Cowley Business Park
Uxbridge
UB8 2AD
UK

Concessionaria per la vendita: Dompé spa, Via Campo di Pile,
67100 L'Aquila

8. NUMERO DELL'A.I.C.

034767018.

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

15 Febbraio 2001

RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Dicembre 2004

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2005

I motivi per iscriversi all'ACCP

Cosa significa essere un Membro dell'American College of Chest Physicians

Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in "chest medicine". CHEST infatti offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica. L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (ACCP) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in "chest medicine". In questi anni l'ACCP si è confermata come la fonte mondiale più importante ed autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di continuo aggiornamento medico garantiscono ai membri dell'ACCP un'informazione aggiornata sui progressi della ricerca e della pratica clinica. I 16.000 membri dell'ACCP costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono ad un progressivo miglioramento della pratica clinica.

Un Membro dell'American College of Chest Physicians, può:

› ricevere CHEST, il giornale più letto nel mondo dai broncopneumologi*;

› partecipare al continuo aggiornamento medico attraverso corsi e incontri organizzati dall'ACCP, utilizzare programmi educazionali e consultare il sito Web disponibile 24 ore su 24;

› ottenere importanti agevolazioni per meeting di aggiornamento, corsi di self-assessment e tutte le iniziative editoriali dell'ACCP;

› partecipare a gruppi di specialisti interessati in broncopneumologia, chirurgia cardiotoracica, "sleep medicine", rianimazione e terapia intensiva, "home care", ecc;

› leggere il proprio nome nella "Directory" e nei "Referral Guides" dei Membri dell'ACCP disponibili su supporto cartaceo e on-line;

› ricevere "ChestSoundings" pubblicazione trimestrale dei membri e "Pulmonary Perspectives" pubblicazione scientifica dell'ACCP;

› accedere al sito Web dell'ACCP che informa tempestivamente on-line sul Congresso Mondiale Virtuale delle Malattie Toraciche, sulle linee guida di pratica clinica e altro (www.chestnet.org).

* Tariffe speciali per Membri Alleati

www.chestnet.org

I vantaggi di essere iscritti all'ACCP

Essere membro dell'ACCP vuol dire impegno, partecipazione e interazione quotidiane con la comunità mondiale di Pneumologia, con grandi vantaggi per la nostra formazione individuale e la crescita culturale della nostra disciplina.

Matteo Sofia, MD, FCCP, Napoli

Un'occasione per essere in contatto con i migliori specialisti nel campo delle malattie del torace ed aggiornarsi in tempo reale; un ambiente scientifico di alto profilo in grado di indirizzare la nostra pratica clinica verso il futuro.

Federico Venuta, MD, FCCP, Roma

Sono membro dell'ACCP dal 1996. L'affiliazione mi ha permesso di condividere irrinunciabili benefici: la disponibilità di sempre nuove informazioni direttamente collegate alla soluzione dei problemi clinici, un aggiornamento realmente continuo e non episodico, casuale, opportunistico. Un sempre maggiore interesse nei confronti del Capitolo Italiano da parte anche di giovani pneumologi può contribuire in maniera determinante alla crescita di una comunità scientifica motivata e partecipe.

Giuseppe Montesano, MD, FCCP, Matera

Essere membro affiliato ACCP mi ha consentito di ricevere uno dei più ricchi ed autorevoli giornali di malattie toraciche CHEST, di avere accesso via Web a tutti i numeri pubblicati, di ricevere i cd interattivi CME, nonché di far parte dei network scientifici, il tutto per una cifra irrisoria. Consiglio a tutti i colleghi specializzandi di approfittarne per avere a disposizione uno strumento scientifico di qualità che aiuti la loro formazione e li introduca alla comunità scientifica.

Stefano Picciolo, MD, Membro Affiliato ACCP, Messina

Gli iscritti internazionali* all'ACCP

Fellow o Membro Internazionale

L'iscrizione a candidato come *Fellow o Membro Internazionale*, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa $174 all'anno.

Membro Affiliato

Uno specializzando in "chest medicine" (broncopneumologia, cardiologia, critical care, ecc.), può candidarsi come Membro Affiliato. L'iscrizione, che include l'abbonamento personale a CHEST, costa $48 all'anno per la durata della sua specializzazione e per i due anni successivi. Al termine di questo periodo l'iscrizione avviene come Fellow o Membro.

Membro Alleato

Infermieri, fisioterapisti e amministratori, specializzati in "chest medicine", possono candidarsi come Membri Alleati (internazionali) al costo di $60 all'anno.
Per i Membri Alleati l'abbonamento a CHEST costa $84 all'anno.

* Stati Uniti e Canada esclusi.

INDICE DEGLI INSERZIONISTI LUGLIO-SETTEMBRE 2006

American College of Chest Physicians
- Calendar A-6
- Come iscriversi all'ACCP . . . . . A-24 - A-25
- I Sillabi, Midia Edizioni A-22
- CHEST 2006, Salt Lake City . . . . . A-4 - A-5
- SEEK Volume XI, Midia Edizioni A-21

Altana . . . . . IV copertina

AstraZeneca
- Symbicort . . . . . A-1 - A-2 - A-3

Doctor Shop A-15

Dompé
- TOBI . . . . . III copertina - A-17 - A-18 - A-19

Evento MIDIA
- GIMBE, Evidence in Pneumology A-7

Linde Medicale
- Istituzionale A-16

MIDIA Edizioni
- Karger . . . . . A-20 - A-23

MIDIA Edizioni
- Il test da sforzo cardiopolmonare A-22

MIR
- Spirometria, ossimetria, telemedicina A-10

Officine Coppa
- Istituzionale A-26

SensorMedics
- Bodymedia . . . . . II copertina

Vivisol
- Ventilazione A-12

Tobramicina
soluzione da nebulizzare

SACRA EST MEDICINA VETUSQUE DEORUM INVENTUM

Centro Servizi Medico Ospedalieri con Farmacovigilanza norme CEE